

R. 27. 768

7E 570.2-553.4

R. D.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

BIBLIOTECA UCM



5304525638

**POLQUISTOSIS RENAL AUTOSOMICA
DOMINANTE
DIAGNOSTICO PRECOZ MEDIANTE
ESTUDIO GENETICO ECOGRAFICO Y
CLINICO
ANOMALIAS FUNCIONALES TUBULARES
ASPECTOS CLINICOS EN EL
SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD**



Isabel Rodríguez Villarreal

Madrid, 1993



La Tesis doctoral de D.^a Israel Rodríguez Villanueva
titulada Polipitoris renal autorinnu Emuente. Dep-
stos puros medite antio pectis, cup r/po y dno.
Director Dr. D. José Luis Rodríguez Díaz y José P. Secun de
fue leída en la Facultad de MEDICINA de la
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
el día 25 de Noviembre de 1991 ante el tribunal constituido
por los siguientes Profesores:

Presidente Angel Nogales Espect
Vocal Fernando Delvénzano Quintana
Vocal José Sánchez Izuel
Vocal Felipe Marcos Herrero
Secretario Osca Leyva Pellos

habiendo recibido la calificación de APTO CON LAUDE
POR UNANIMIDAD

Madrid, a 25 de Noviembre de 1991
El Secretario del Tribunal,

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

**POLQUISTOSIS RENAL AUTOSOMICA DOMINANTE
DIAGNOSTICO PRECOZ MEDIANTE ESTUDIO GENETICO
ECOGRAFICO Y CLINICO
ANOMALIAS FUNCIONALES TUBULARES
ASPECTOS CLINICOS EN EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD**

**ISABEL RODRIGUEZ VILLARREAL
TESIS DOCTORAL**

AÑO 1991

A mi familia.

AGRADECIMIENTOS:

- Al Dr Don Jose Luis Rodicio Diaz, por la dirección de esta tesis.
- Al Dr Don Jose Maria Alcazar De la Osa por su dirección, apoyo y supervisión de la tesis doctoral.
- A los Dres, Don Felipe Moreno, Don Jose Luis San-Millán, Doña Belén Peral y Doña Concha Hernández, de la Unidad de Genética Molecular, ya que sin su colaboración hubiera sido imposible realizar parte de la tesis.
- A mi amiga Dra Pilar De Lucas Ramos y al Dr Diego Mora por su ánimo y ayuda.
- A Doña Concha Moreno ATS del laboratorio de Nefrología por su inestimable ayuda en la realización de las pruebas tubulares.
- A mis compañeros de la Sección de Nefrología del Hospital General de Huelva, que contribuyen junto conmigo al manejo y seguimiento de los pacientes.
- A todo el personal ATS y Auxiliar de la Sección de Nefrología por su trabajo y cooperación.
- A los pacientes con Poliquistosis Renal y a los familiares que participaron en el estudio.

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

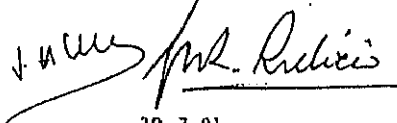
El trabajo titulado "POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSOMICA DOMINANTE Y DIAGNOSTICO PRECOZ MEDIANTE ESTUDIO GENETICO ECOGRAFICO Y CLINICO. ANOMALIAS FUNCIONALES TUBULARES. ASPECTOS CLINICOS EN EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD", comprende el analisis prospectivo de 18 familias diagnosticadas de Poliquistosis renal del Adulto. En la primera parte del estudio se hace un estudio genetico de gran interes en el momento actual, para poder clasificar a las distintas familias y poder hacer un diagnostico precoz.

Se valora la rentabilidad de las distintas técnicas convencionales y se analiza la función renal fundamentalmente la función tubular. Desde el punto de vista retrospectivo se intenta correlacionar la evolución de la función renal a lo largo del tiempo en relación a distintas variables (edad, infección, nefrectomía previa, hipertensión y existencia de síndrome hipertensivo).

Este trabajo de investigación reúne las condiciones necesarias para ser presentada y defendida para optar al grado de Doctor en Medicina.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis



Fdo.: 30-7-91

(fecha y firma)

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

DR. D. CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

INFORMA: Que los Trabajos de Investigación que presenta Dña. ISABEL RODRIGUEZ VILLARREAL, titulado: "POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSOMICA DOMINANTE Y - DIAGNOSTICO PRECOZ MEDIANTE ESTUDIO GENETICO ECOGRAFICO Y CLINICO. - ANOMALIAS FUNCIONALES TUBULARES. ASPECTOS CLINICOS EN EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD", reúne las condiciones necesarias para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor en Medicina.

Fecha reunión
Consejo Departamento

24 de Septiembre 1.991

El Director del Departamento



Fdo.: Dr. D. Carlos Perezagua Clamagirand

(fecha y firma)

24-9-1991

5. MORBILIDAD-MORTALIDAD EN LA ERPAD.....	30
II, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO DEL ESTUDIO...	
.....	32-36
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
2. OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	34
III. PACIENTES Y METODO.....	37-58
1. GENERALIDADES.....	38
2. ESTUDIO GENETICO ECOGRAFICO Y CLINICO COMO	
DIAGNOSTICO PRECOZ.....	38
2.1. Población Estudiada.	
2.2. Detección de Polimorfismos de DNA ligados	
a la enfermedad.	
2.3. Estudio Ecográfico.	
2.4. Estudios complementarios.	
3. ESTUDIO TUBULAR.....	48
3.1. Manejo Tubular del Sodio y Agua.	
3.2. Estudio de la Capacidad de Concentración	
Urinaria.	
3.3. Medida del pH urinario.	
3.4. Determinación de Microalbuminuria.	
4. SEGUIMIENTO CLINICO - ESTUDIO RETROSPECTIVO.....	53
5. METODO ESTADISTICO.....	57

IV.RESULTADOS.....59-123

1. ANALISIS GENETICO ECOGRAFICO Y CLINICO.

CARACTERISTICAS Y DIAGNOSTICO PRECOZ EN NUESTRA

POBLACION.....60

1.1. Población Estudiada Actitud ante el Estudio.

1.2. Resultados del Análisis Genético y Ecográfico.

1.2.1. Características de la población

Estudiada como Resultado del Estudio
Genético (Análisis de Polimorfismos).

1.2.2. Análisis de las familias PKD1.

Diagnóstico precoz.

1.2.2.1. Estudio Genético-Ecográfico y
Clínico.

1.2.2.2. Rentabilidad del Estudio
Genético y Ecográfico como
Diagnóstico Precoz.

1.2.2.3. Diagnóstico Precoz-Clinica.

1.2.3. Comparación del Estudio Ecográfico y
Genético de las familias PKD1 y no-PKD1.

2. ALTERACIONES TUBULARES EN LA ERPAD.....102

2.1. Manejo Tubular del Sodio y H₂O.

2.2. Capacidad de Concentración Urinaria.

2.3. Medida del pH Urinario.

2.4. Determinación de Microalbuminuria.

3. SEGUIMIENTO CLINICO. ESTUDIO RETROSPECTIVO.....	111
3.1. Aspectos Generales de la Población Estudiada.	
3.2. Función Renal.	
3.3. Manifestaciones Clínicas Iniciales.	
3.4. Manifestaciones Clínicas en la Evolución.	
3.5. Manifestaciones en otros Organos.	
3.6. Seguimiento de la Función Renal.	
V. DISCUSION.....	124-151
1. DIAGNOSTICO PRECOZ EN LA ERPAD.....	125
1.1. Actitud de nuestros Pacientes e Individuos Riesgo ante el Estudio.	
1.2. Diagnóstico Precoz Genético, Ecográfico y Clínico: Ventajas e Inconvenientes.	
2. ALTERACIONES TUBULARES EN LA ERPAD.....	136
3. ESTUDIO RETROSPECTIVO-SEGUIMIENTO CLINICO.....	146
VI. CONCLUSIONES.....	152-155
VII. RESUMEN.....	156-160
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	161-194

I. INTRODUCCION

1. RESEÑA HISTORICA.

Desde el primer estudio realizado por Daalgard en 1957 (1), en que quedaba establecido que la Enfermedad Renal Poliquística se transmitía de forma autosómica dominante, muchos trabajos se han realizado para llegar a determinar la etiopatogenia de la formación de quistes, la variabilidad de las manifestaciones clínicas y los factores que influyen en la progresión a la insuficiencia renal crónica terminal.

En 1.969 aparecía una editorial en el New England Journal of Medicine (2), cuyo título era "The Enigma of Familial Polycystic Kidney", en dicha editorial se afirmaba que no se conocía nada definitivo acerca de esta patología.

En estos años, se ha realizado muchos avances para intentar esclarecer todas las incógnitas de la enfermedad renal Poliquística Autosómica Dominante (ERPAD).

2. GENERALIDADES.

2.1. Conceptos, Incidencia y Frecuencia.

La enfermedad renal poliquística, se divide en dos categorías principales, de forma que cada una de ellas tiene una transmisión hereditaria distinta:

Enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ERPAD), y Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ERPAR).

La ERPAD es relativamente frecuente, se presenta en uno de cada mil individuos y es responsable de un 10% de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en hemodiálisis.

Normalmente se manifiesta desde un punto vista clínico en la edad adulta y los afectados son heterocigotos para el alelo anormal transmitiendo el gen de la enfermedad a la mitad de los nacidos, ya sean hombres o mujeres. Algunos casos pueden aparecer como una nueva mutación, pero esto solo ocurre en menos del 10% de los afectados .

La enfermedad renal Poliquística Autosómica Recesiva (ERPAR) es infrecuente, manifestandose preferentemente en la lactancia y en la niñez y habitualmente con curso fatal (3).

La terminología a veces utilizada, de riñón Poliquístico del Adulto o Infantil, es confusa; algunos pacientes con enfermedad Poliquística del Adulto pueden ser diagnosticados en la niñez y ocasionalmente la Poliquistosis Infantil puede manifestarse en la segunda década de la vida.

En los niños pueden existir dos formas de ERPAD, una

forma que aparece en el periodo neonatal que simula la forma recesiva (4,5,6,7) y otra que aparece en la infancia y suele dar pocos síntomas (8, 9,10). Esta distinción basada en la evidencia clínica no se usa, ya que, con los estudios ultrasónicos y actualmente con el estudio genético podemos detectar la enfermedad en edades tempranas, incluso antes del nacimiento.

2.2.Etiopatogenia.

Los quistes renales distribuidos por corteza y médula es el rasgo más característico y contribuyente a la morbi-mortalidad. Se pueden asociar quistes en otros órganos como hígado, páncreas, ovarios y diversas alteraciones en corazón, vasos y aparato digestivo (11, 12,13,14).

La formación de quistes renales tiene lugar por factores genéticos o adquiridos. Se conocen más de veinte drogas y productos químicos que pueden formar quistes: Difenilalanina, Difeniltiazol, Alloxan, Cisplatino, Estroptocitozin, etc. (15,16).

Estudios con microdissección en riñones humanos muestran que los quistes son dilataciones del túbulo proximal y distal aunque se extienden por todas las partes de la nefrona, Cápsula de Bowman, Túbulo Proximal, Túbulo Distal, Colector y Asa de Henle.

Existen diversas teorías para explicar la formación de estos quistes, que se basan en información obtenida de modelos en animales de nefropatía quística, así como estudios de microdissección realizados sobre quistes renales humanos. Las principales hipótesis implican uno o más de los siguientes mecanismos:

a) Hiperplasia epitelial y Formación de Micropólipos.

Evan, Gardner y Bernstein (17), en los estudios ultraestructurales realizados sobre la pared del quiste, observan hiperplasia epitelial y lesiones polipoideas en el revestimiento epitelial. Se ha postulado que estos micropólipos producen obstrucción parcial de la luz tubular con la subsiguiente dilatación quística.

Alteraciones similares se han descrito en la enfermedad renal quística adquirida, en estadios de insuficiencia renal crónica terminal. La hiperplasia que algunas veces se escapa del control, puede potenciar la aparición de procesos malignos en estos riñones.

Las células tubulares de riñones con ERPAD, tienen un índice proliferativo alto comparado al epitelio tubular normal (18,19).

b) Aumento de la Distensibilidad.

Para Carone y Col (20,21), Grantham (22), la

alteración estaría a nivel de la estructura y la composición de la membrana basal tubular. Datos de Wilson y Col (23) demuestran que las células de los quistes de riñones poliquísticos fabrican una matriz extracelular anormal.

La asociación de manifestaciones extrarrenales como aneurisma cerebral, prolapso de la válvula mitral, divertículos en colon, etc., apoyan esta hipótesis.

Sería, por tanto, una enfermedad multisistémica por alteración de la membrana basal (alteración de la matriz extracelular) (23).

c) Secreción aumentada de agua y soluto en el interior de las nefronas afectadas por alteración en el transporte transtubular de fluidos.

Wilson y Col(24,25), observan que la bomba Na-K ATPasa, en el túbulo renal normal, se localiza en la parte basolateral de la membrana, mientras que, en la pared de los quistes procedente del cultivo de células de riñones poliquísticos, está predominantemente en la parte apical. Esta localización anormal de la bomba Na-K ATP-asa daría lugar a una alteración en el transporte de iones y solutos en el epitelio del quiste con acúmulo de fluido dentro del mismo.

En experimentos con ratones CPK, el aumento de la

actividad de la bomba de Na tiene un papel en la formación y crecimiento de los quistes en el túbulo proximal (26).

La hipótesis de Avner (27), partiendo de una hiperplasia epitelial, relaciona todas estas teorías para explicar la formación y crecimiento de los quistes.

Las paredes de los quistes de un riñón poliquístico es metabólicamente activa y responde activamente a diversos fármacos in vitro.

En estudios de microdissección, se ha demostrado que los quistes están conectados directamente con los túbulos renales y se encuentran revestidos de epitelio tubular; la distinción entre los quistes que se originan a partir del epitelio proximal o distal, se efectúa en base a la composición química del líquido contenido en el quiste.

El líquido obtenido en quistes proximales es similar al filtrado glomerular. Las concentraciones de electrolitos, urea y creatinina son iguales al plasma.

En los quistes distales el contenido de sodio y cloro es menor que las concentraciones plasmáticas y el contenido de potasio, ión hidrógeno, urea y creatinina es superior. Parece por tanto, que el epitelio del

quiste se continúa con el epitelio tubular y conserva la función de transporte activo que presenta el epitelio del segmento del cual se origina (3,28,29,30,31,32). Sin embargo, se ha demostrado que un 70 % de los quistes renales en los estadios finales de la ERPAD pierden la conexión con la nefrona (33).

Basándose en las apariencias morfológicas de los quistes originados en las distintas partes de la nefrona, Grantham y Col concluyen que (33):

- La ERPAD es un proceso que envuelve los elementos del túbulo derivados de la yema ureteral y metanefros.
- Los quistes se desarrollan en pocas nefronas y en el túbulo colector.
- El epitelio del quiste tiene el mismo fenotipo del túbulo del cual se deriva.
- La hiperplasia epitelial es fundamental para el crecimiento del quiste.
- Una pequeña proporción de quistes permanecen unidos al segmento tubular eferente y aferente.
- La secreción de solutos y fluidos dentro de la cavidad quística ocurre en quistes con conexión tubular.

2.3. Diagnóstico Radiológico y Genético.

2.3.1. Diagnóstico radiológico.

Los principales criterios diagnósticos utilizados

hasta ahora de la ERPAD, se basan en la presencia de múltiples quistes distribuidos en la corteza y en la médula de ambos riñones y una historia familiar, aunque a veces esta es difícil de obtener; estos casos aparentemente "espontáneos", pueden representar una nueva mutación o un diagnóstico erróneo.

La demostración de los quistes se pueden realizar con diversas técnicas radiológicas como urografía, nefrotomografía, angiografía, resonancia magnética, etc, pero, sin duda, el estudio ecográfico es la forma más simple, sencilla y sin exposición a radiaciones, además de permitir demostrar quistes en otros órganos.

Con la tomografía axial computarizada, con o sin contraste, podemos tener una buena representación anatómica de los riñones poliquísticos y se pueden detectar quistes tan pequeños como de 0'5 cm, pero, esta exploración no se utiliza como rutina, solo cuando queramos obtener una imagen más precisa o cuando existan complicaciones como abscesos, hematomas, etc.(34).

La probabilidad que un individuo pueda tener una ERPAD a pesar de un estudio ecográfico normal, disminuye con la edad. En el estudio realizado por Bear y Col(35), en 172 personas de riesgo pertenecientes a 17 familias, encuentran que la sensibilidad del estudio ecográfico de la primera a la quinta década de la vida es de : 22,2%,

66,6%, 86,0%, 67,4%, y 121,6% respectivamente; de esta forma, un 34% de individuos desarrollarán quistes en la segunda década, y un 14% en la tercera década a pesar de un estudio ecográfico negativo.

La baja sensibilidad diagnóstica de la ecografía en estas edades impone limitaciones en el consejo genético.

2.3.2. Diagnóstico genético.

2.3.2.1. Introducción general.

Hoy día con el avance de la genética se puede hacer un diagnóstico precoz de esta enfermedad incluso intraútero.

La información genética está contenida en la secuencia de nucleótidos que forma el DNA (36,37,38,39); los cromosomas humanos están formados por moléculas lineales de DNA bicatenario, de una longitud aproximada de 3.000 millones de bases(40).

Toda la información genética contenida en el DNA pasa al ácido ribonucleico mensajero (RNA-m) y de éste se traduce a proteínas. Genericamente el DNA y el RNA reciben el nombre de ácidos nucleicos.

Los ácidos nucleicos son polímeros formados por unas series de unidades muy similares que reciben el nombre

de nucleótidos.

Los nucleótidos están formados por una base nitrogenada, un azúcar de cinco carbonos (ribosa en caso del RNA y desoxirribosa en el caso del DNA) y por un grupo fosfato que sirve de enlace entre los nucleótidos.

Las cuatro bases del DNA son Las Purinas: Adenina (A) y Guanina (G) y Las Pirimidinas: Citosina (C) y Timidina (T).

Las cuatro bases del RNA son: Adenina, Guanina, Citosina y la base pirimidínica Uracilo (U).

Los nucleótidos se unen covalentemente para dar largas moléculas de ácidos nucleicos. En el caso del DNA cada hebra del ácido nucleico se aparea con otra hebra complementaria (doble hélice). Cada molécula del DNA tiene una secuencia perfectamente determinada, así, a cada base nitrogenada púrica le corresponde su base complementaria pirimidínica en la molécula paralela a la que se une por puentes de hidrógeno.

La complementariedad entre las bases permite la replicación del DNA y su traducción en proteínas.

Hasta hace poco se creía que un gen consistía en una secuencia de DNA con los suficientes tripletes de nucleótidos para codificar los aminoácidos necesarios para formar una proteína, pero hoy se sabe que el

mecanismo no es tan sencillo, pues además de la secuencia para codificar una proteína (Exones), existen secuencias que no se traducen en proteínas (Intrones).

La molécula de RNA que aparece tras la trascripción es una copia fiel del DNA y contiene tanto las secuencias de los intrones como la de los exones. Esta molécula precursora deberá sufrir unas modificaciones antes de abandonar el núcleo celular y pasar al citoplasma. Los intrones se eliminan y los exones quedan unidos entre ellos. Este proceso enzimático deberá hacerse con un extrema precisión ya que un error en la unión del DNA exónico en tan solo un nucleótido dará lugar a un RNA incapaz de dirigir la síntesis correcta de proteínas.

Una vez que el RNA maduro ha pasado al citoplasma de las células actúa como un molde para la síntesis de proteínas. Los aminoácidos unidos a los RNA de transferencia se transportan hasta la maquinaria de traducción o de síntesis proteica. El ensamblaje correcto de los distintos aminoácidos se realiza en los ribosomas.

Un gen es una unidad completa de información genética que abarca por término medio unos 10.000 pares de bases(40).

El análisis del DNA tiene gran importancia en la

práctica clínica para:

-Detección de portadores de las enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X.

-En el diagnóstico prenatal de enfermedades hereditarias.

-En el diagnóstico presintomático de enfermedades genéticas.

Cuando no se conoce el defecto que produce la enfermedad por ejemplo, la alteración bioquímica, se recurre al principio conocido como genética inversa(41). Si se correlaciona la herencia de un segmento concreto del DNA "Marcador" con la herencia de una enfermedad, puede localizarse el gen mutante hasta en una distancia de 1 a 2 millones de pares de bases, quedando el gen al alcance de las herramientas moleculares lo que posibilita su clonado.

Si se clona el gen y se determina su secuencia de bases, es posible deducir la secuencia de la proteína y quizás también identificar el defecto específico.

También, una vez establecida la secuencia de la proteína se puede purificar y fabricar anticuerpos contra ella en animales de laboratorio.

Los anticuerpos marcados pueden utilizarse para conocer la distribución de la proteína en los cultivos de tejidos afectados por la enfermedad, información que

puede ser muy importante para diseñar un tratamiento. Cuando no se ha clonado el gen, es posible realizar un diagnóstico genético mediante el estudio de polimorfismos(37,39,41,42,43.). Entre la secuencia de los pares de bases del DNA existe una gran variabilidad (polimorfismos),aproximadamente se observa un cambio en cada 200-500 pares de bases, algunos de los cuales anulan o crean dianas para endonucleasas de restricción. La detección de esas variantes alélicas con esos enzimas de restricción, puede constituir una fuente ilimitada de "Marcadores" por todos los cromosomas humanos, esto se conoce con el nombre de polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (RFLP).

Los marcadores próximos al gen en cuestión, permiten dentro de un grupo familiar, identificar el haplotipo que va ligado al cromosoma que porta la mutación.Cuanto más próximo esté el marcador del DNA al gen de la enfermedad, menos probable será que se segregue de forma independiente debido a una recombinación.

Para el estudio genético mediante el análisis de polimorfismos:

- Habrá que asignar el locus mórbido a un cromosoma, demostrando su ligamiento a RFLP mapeados.
- La distancia entre los marcadores y el gen, debe reducirse a 1 millón de pares de bases, esto es, hay que

encontrar marcadores que recombinen con el gen con una frecuencia menor de un 1 % .

-Lo ideal es poseer marcadores a ambos lados del gen, que cerquen el segmento del DNA a analizar, para deducir posibles fenómenos de recombinación.

-Estudiar familias afectadas por la enfermedad, es conveniente que sean familias numerosas, para poder explorar un número elevado de meiosis, y así asegurar el ligamiento entre la enfermedad y los marcadores.

2.3.2.2. Análisis genético en la ERPAD.

En el año 1985 Reeders y Col (44), demostraron que la enfermedad está ligada al locus alfa globina en el brazo corto del cromosoma 16, localización que se estableció cuando se encontró ligamiento entre la ERPAD y una región polimórfica (3'HVR), en 9 familias de origen inglés y alemán, y se confirmó con la demostración de ligamiento entre la proteína polimórfica fosfoglicato fosfatasa (PGP), que había sido previamente localizada en el cromosoma 16 (45).

Reeders y Col (46) estudiaron 28 familias del norte de Europa (Inglaterra, Finlandia, Escocia y Holanda) para ver si existía la misma mutación, concluyendo que en las poblaciones estudiadas la mutación es por un solo gen. Posteriormente, muchos autores han demostrado

ligamiento entre la ERPAD y 3'HVR en pacientes en Gales(Inglaterra), Francia, Italia y Alemania (47,48, 49,50,51). Estos estudios afirman que la ERPAD predominantemente afecta a un solo cromosoma (brazo corto del cromosoma 16); al locus se le denomina PKD1. Cuando todo apuntaba que la ERPAD era una alteración de un solo gen, Kimberling y Col (52) fueron incapaces de confirmar ligamiento genético entre la alfa globina y la enfermedad en una familia de origen italiano residente en Colorado (USA). Posteriormente, Romeo y Col (53) describen una familia de Bolonia (Italia) con iguales características. Por lo tanto, parece que la ERPAD es un ejemplo claro de heterogeneidad genética y que existe más de un gen que pueden dar lugar al fenotipo de la enfermedad. Se abre, por tanto, nuevos interrogantes en la ERPAD; la localización genética de esta otra mutación no ligada al locus PKD1, preliminarmente llamada no-PKD1 o PKD2. Se conocen actualmente varias familias no-PKD1, pero se desconoce el locus afectado. Sin embargo, Norby(54) ha descrito en una familia Danesa que no segregaba con el cromosoma 16, ligamiento con el locus D2S44, en el brazo corto del cromosoma 2.

Se estima que la frecuencia de esta otra mutación entre familias europeas y americanas es del 5-10%. Esta heterogeneidad no invalida el estudio genético, pero si

hace tener más precauciones en cuanto a un diagnóstico prenatal y en el diagnóstico de pacientes asintomáticos de familias no ligadas al locus PKD1.

2.3.2.3. Otras Enfermedades Genéticas ligadas a marcadores del DNA.

Existen otras enfermedades genéticas que se han estudiado mediante marcadores del DNA, (análisis de polimorfismos) y hoy día, el gen está clonado. Las más conocidas son (39,55):

-Fibrosis Quística: es la enfermedad genética con carácter recesivo más importante en la raza blanca. En el año 1985 se observó un ligamiento con el cromosoma 7, hoy el gen está clonado.

-Corea de Huntington: fue la primera enfermedad hereditaria que con carácter autosómico dominante se relacionó con marcadores del DNA (cromosoma 4) bastó con 8 marcadores para dar con uno ligado a la enfermedad.

-Distrofia Muscular de Duchenne, es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X y por vez primera se estudió mediante análisis de polimorfismos (RFLP). En la actualidad el gen está clonado.

3.MANIFESTACIONES RENALES EN LA ERPAD

Hasta ahora la presencia de quistes en el riñón define la ERPAD y esto es la condición sine qua non para su diagnóstico hasta la identificación del gen.

Las alteraciones estructurales producidas por los quistes pueden dar lugar o estar implicadas en algunas manifestaciones de la enfermedad.

3.1.Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial (HTA), se desarrolla en un 60% de sujetos con Insuficiencia renal leve-moderada (56,57,58). Parece existir una relación entre el tamaño de los quistes y la aparición temprana de hipertensión arterial. La relación entre la severidad de las lesiones estructurales podía ser debido a la activación del eje renina-angiotensina- aldosterona, producido por la isquemia secundaria a la estrechez y estiramiento de los vasos que origina el crecimiento de los quistes (59). Sin embargo, en el estudio de Anderson y Col (60), llegan a la conclusión de que no existe respuesta hipotensora a Saralasin en pacientes con ERPAD, al contrario de lo que ocurre con HTA producida por estenosis de la arteria renal.

Se han realizado estudios en pacientes hipertensos y normotensos con función renal normal, con dieta

hiposódica y sobrecarga de sal, y no aparecen diferencias en la concentración de actividad de renina plasmática y aldosterona con una u otra dieta, en ninguno de los grupos. Sin embargo, cuando se da una dieta rica en sal, seguida de Captopril se produce un aumento de renina mayor en los hipertensos que en los normotensos, esto puede ser un marcador más importante que la hipotensión del bloqueo de la angiotensina (61). Otros autores (62,63), han demostrado que la hipertensión en la ERPAD es volumen dependiente, debido a retención de agua y sal lo que da lugar a un aumento del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares periféricas.

3.2. Alteraciones Tubulares.

3.2.1. Defecto en la concentración de la orina.

Existe una importante relación entre las alteraciones estructurales producidos por los quistes y el grado de anomalía en la concentración de la orina. Usando como índice para valorar estas alteraciones, el número, tamaño de los quistes y el porcentaje de parénquima renal normal, hay una relación inversa entre la osmolaridad de la orina y la severidad estructural (64, 65).

Un lugar importante en la formación de quistes es el túbulo colector, en la unión córtico medular, que alteraría la arquitectura medular y por tanto, el mecanismo de contracorriente necesario para formar una orina concentrada.

Existen datos que sugieren que el trastorno en la concentración de la orina puede ser más complejo; la osmolaridad de la orina disminuye con la edad, pero, siempre a cualquier edad, la osmolaridad en la orina en pacientes con ERPAD es más baja.

En cultivo de células tubulares de pacientes con ERPAD se ha demostrado que no existe respuesta a la vasopresina, cuando se compara con cultivos de células tubulares normales (23).

En modelos de poliquistosis inducido por difeniltiazol en ratas, los primeros cambios que se notan uno o dos días después de su administración es el desarrollo de una resistencia a la acción de ADH, observándose una disminución de los receptores y una alteración en el acoplamiento entre receptores y el complejo adenilciclase (66).

3.2.2. Alteraciones en el manejo tubular de sodio y agua.

Se ha observado una disminución de la excreción de

sodio después de una sobrecarga de sal (67), y otros autores encuentran una respuesta natriurética exagerada a la expansión de volumen (68).

También se ha visto una disminución en la reabsorción de sodio a nivel del túbulo distal (69, 70).

3.2.3. Otras alteraciones electrolíticas.

En pacientes con ERPAD se ha descrito, acidosis hiperclorémica con una incapacidad para bajar el pH urinario por debajo de 5'3, sugiriendo un defecto en la producción de iones hidrógenos y una incapacidad para mantener un gradiente adecuado. Preuss y Col (71), encuentran un defecto en la acidificación de la orina y una disminución en la excreción de amonio tras una sobrecarga ácida.

Se ha estudiado la excreción de calcio, fósforo y Ácido úrico, no evidenciándose la existencia de hipercalciuria (72); en otros trabajos se ha visto un aumento en la eliminación de fósforo, que se ha puesto en relación con diferentes grados de insuficiencia renal crónica, justificándose por hiperparatiroidismo secundario (71,72). También se ha descrito una disminución de la fracción de excreción de ácido úrico (73), que podría explicar la incidencia de gota e hiperuricemia en estos paciente; pero en otros

estudios se ha demostrado un manejo normal de ácido úrico; la hiperuricemia y disminución de la excreción tendría lugar por disminución del filtrado glomerular (74).

La incidencia de litiasis que presentan estos pacientes, es de aproximadamente un 20 %, en algunos casos no se explica ni por hipercalciuria ni hiperuricosuria y se ha atribuido un papel al defecto en la acidificación que presentan algunos pacientes; otra explicación para la formación de cálculos podría ser factores locales, pérdida de un inhibidor o excreción de un factor que de lugar a cristalización.

3.3. Deterioro de la función renal.

Una de las incógnitas en la ERPAD es el deterioro de la función renal, y los factores que pueden incidir en ello.

La función renal en la ERPAD se caracteriza por un largo periodo en que está bien preservada, seguido de una disminución brusca de filtrado glomerular (75).

Se ha visto que sólo de un 1 a un 2 % de las nefronas están afectadas por cambios quísticos (33), por tanto si el 90 % de las nefronas restantes no están lesionadas no se debería producir insuficiencia renal crónica, pero se cree que las nefronas quísticas ejercen un efecto

adverso sobre las restantes. Franz y Col (75) y Grantham y Col (33), proponen que el deterioro de la función renal se debe a la presión de los quistes en el parénquima adyacente, produciendo fibrosis, atrofia tubular y engrosamiento de la membrana basal. Se ha demostrado correlación directa entre el tamaño y el número de los quistes y las cifras de creatinina.

Sin embargo, Zeier y Col (76) no encuentran en los riñones poliquísticos de autopsias o de pacientes nefrectomizados atrofia tubular por compresión del parénquima renal por los quistes.

La reducción del volumen de los quistes se ha empleado como tratamiento. Esto se realizó por primera vez en el año 1960 según el método de Rovsing; posteriormente se abandonó, por demostrarse en un pequeño número de casos empeoramiento de la función renal (77). En los últimos años se ha visto que con la disminución del volumen de los quistes, se produce una mejoría en la función renal y disminución de la tensión arterial, pero esta mejoría es momentánea, no demostrándose a largo plazo un enlentecimiento en la progresión a la insuficiencia renal crónica. El llenado de líquido del quiste podría ser el responsable del deterioro de la función renal y por tanto, habría que evaluar el efecto permanente de la reducción del volumen

de los quistes (78,79).

Otros factores que pueden contribuir al deterioro de la función renal son:

- Hiperfiltración en las nefronas no quísticas:

En el estudio de Zeier y Col (76), no se han descrito lesiones de glomeruloesclerosis focal secundarias a hiperperfiltración; por el contrario, observan una arterioesclerosis marcada de los vasos preglomerulares y una esclerosis global de los glomérulos; esta histología descrita indicaría que los glomerulos están protegidos contra la hiperfiltración por la lesión vascular preglomerular.

En animales tratados con DPT se ha observado proteinuria a las 30 semanas, no acompañándose de alteración glomerular ni por microscopia óptica ni electrónica, lo que sugiere que la proteinuria no es de causa glomerular (66). Bricker y Col (80), encuentra un alto contenido de proteínas en los quistes, por posible difusión del fluido intersticial a través de quistes alterados y túbulos atroficos. Birenboim y Col (81), describen un aumento de beta 2 microglobulina en los quistes proximales por aumento de permeabilidad.

- Hipertensión Arterial.

La hipertensión arterial origina hipertrofia vascular, que da lugar a isquemia " glomeruloesclerosis" o bien se puede producir glomeruloesclerosis por aumento de la tensión arterial intraglomerular, que desencadena aumento del flujo sanguíneo glomerular y aumento de la fracción de filtración por nefrona con el consiguiente daño endotelial. En el trabajo publicado por Zeier y Col (76), la lesión más importante en 18 pacientes con ERPAD cuyos riñones se han conseguido por nefrectomía o por autopsia es esclerosis arteriolar, sugiriendo un papel importante de la HTA en el desarrollo de estas lesiones.

- Infección Urinaria.

Las infecciones urinarias de repetición o la infección de los quistes puede contribuir al deterioro de la función renal, datos experimentales sugieren el papel de una bacteria o endotoxina en el crecimiento de los quistes (82, 83).

4. PATOLOGIA ASOCIADA.

La ERPAD se considera como un desorden sistémico en el cual las manifestaciones fenotípicas del gen se extiende a diversos órganos y sistemas.

Una gran variedad de anormalidades extrarrenales se han asociado a la ERPAD, quizás debido a la mayor supervivencia de estos pacientes por el mejor control, y la posibilidad de diálisis y trasplante.

4.1. Alteraciones Gastrointestinales.

- Quistes Hepáticos: Es la manifestación extrarrenal más frecuente. Un 40-60 % de pacientes con ERPAD tienen quistes hepáticos (11,56,84), que pueden aumentar el tamaño del hígado, pero la función hepática está generalmente preservada. Los quistes son dilataciones de los conductos biliares, con conexión con el espacio porta, revestidos de epitelio cuboidal o aplanado. La hiperplasia epitelial igual que sucede con los quistes renales, puede ser crucial para la formación de este tipo de quistes. Cuando los quistes crecen probablemente se desconectan de los canaliculos biliares y del tracto portal (85).

Normalmente, los quistes hepáticos aparecen más tardíamente que los quistes renales y su número a veces

incrementa con la edad y con el desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC).

Se ha reseñado mayor frecuencia de quistes hepáticos en el sexo femenino atribuyéndose un papel hormonal a este hecho (84, 11).

Generalmente, los quistes hepáticos no producen síntomas, pero se ha descrito ictericia obstructiva (84, 86), hipertensión portal (87) y fibrosis hepática (88).

- Divertículos en Colon.

Divertículos, diverticulitis y perforación de divertículos, ocurre con más frecuencia en pacientes con IRC por ERPAD, que en pacientes con IRC por otras etiologías (14).

En los pacientes con divertículos se observa mayor incidencia de quistes hepáticos y aneurismas cerebrales sintomáticos, que puede sugerir un defecto mayor en la formación de la matriz extracelular.

- Hernias Inguinales.

Se ha observado una mayor frecuencia de hernias inguinales en estos pacientes (56).

4.2. Aneurismas Intracraneales.

Aproximadamente 20 % de pacientes con ERPAD tienen aneurismas intracraneales en autopsia, frente a un

0'2-9'9 % en la población general.

Wakabashy y Col (89), encuentran aneurismas asintomáticos en el 41 % de los pacientes.

No existe unanimidad sobre la patogenia de la formación de estos aneurismas; podía ser debido a una alteración o pérdida de la membrana elástica interna, o por alteración en la formación de la matriz extracelular.

En cuanto al diagnóstico de esta alteración en pacientes asintomáticos, no es justificable ni efectivo el estudio angiográfico, pero si el screening de pacientes con historia familiar de aneurismas cerebrales por la mayor incidencia de estos en determinadas familias. También se ha comprobado que la rentabilidad del diagnóstico con métodos no invasivos como resonancia magnética, o angiotomografía computarizada en pacientes asintomáticos es muy baja (13).

4.3. Alteraciones Cardiovasculares.

En pacientes con ERPAD se ha descrito una mayor incidencia de prolapso de la válvula mitral (90), y también se han observado otras anomalías a nivel de la válvula aórtica y tricúspide (dilatación de la raíz aórtica, válvula aórtica bicúspide, coartación de aorta, prolapso de la válvula tricúspide) (90,12).

La patogénesis del prolapso valvular, podía estar en relación con la alteración en la formación de la matriz extracelular, estas anomalías valvulares están descritas en otras enfermedades de la matriz extracelular como Síndrome de Ehler Danlos, Síndrome de Marfan, etc. También parece existir una mayor frecuencia de aneurisma de aorta abdominal en estos pacientes.

4.4. Carcinoma en la ERPAD.

La hiperplasia del epitelio tubular es una alteración común en la ERPAD, y el papel que pueda jugar como un estadio preneoplásico es dudoso (91). En la enfermedad renal quística adquirida en relación con insuficiencia renal crónica y diálisis, se ha comprobado la asociación con carcinomas renales, e incluso con metastasis en otros órganos (92).

En grandes series de ERPAD, no se ha descrito carcinoma renal y la asociación vista en autopsias es baja (91). Gregoire y Col (93), han descrito adenomas microscópicos en pacientes con ERPAD, pero el riesgo de carcinoma no parece estar aumentando en estos pacientes.

5. MORBI-MORTALIDAD EN LA ERPAD.

La morbimortalidad en la ERPAD, viene dada fundamentalmente, por la progresión y desarrollo de los quistes renales, que conduce en un número determinado de pacientes a insuficiencia renal crónica terminal. No obstante, habrá que seguir en un futuro la historia natural de las manifestaciones gastrointestinales y las alteraciones cardiovasculares.

Antes del inicio de las técnicas de diálisis y trasplante, la uremia era la principal causa de muerte.

En el estudio epidemiológico comparativo entre las poblaciones de Copenhague y de Olmsted (Minnesota) (91), la uremia causaba una mortalidad de 59% en Copenhague y 50% en el periodo entre 1935-1957 en Olmsted County; en cambio, ningún paciente moría de uremia en el periodo entre 1958-1980 en Olmsted.

Churchill y Col (94), encuentran que los pacientes tienen una probabilidad de vivir sin necesidad de diálisis del 77% a la edad de 50 años, 57% a la edad de 58 años y 52% a la edad de 73 años.

La ERPAD representa el 10-12% del total de causas de insuficiencia renal terminal en diálisis. La supervivencia en hemodiálisis es similar a la de los otros pacientes no diabéticos.

En pacientes con ERPAD, se ha descrito un 3% de

infecciones hepáticas, aparte de abscesos intraabdominales en pacientes con divertículos en colon, asociaciones no encontradas con otras patologías (14,91).

En cuanto al trasplante, la supervivencia también es similar a la población no diabética (95). La posibilidad de trasplante de vivo se puede contemplar en estos pacientes, a pesar de ser una enfermedad hereditaria, con el estudio previo del donante. Sin embargo, una ecografía normal en un familiar joven no excluye el diagnóstico. Hoy día con el estudio genético (análisis de polimorfismos del DNA) se puede hacer el diagnóstico con mayor precisión en familias informativas ligadas al locus PKD1.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-OBJETIVO DEL ESTUDIO.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La ERPAD es la patología renal hereditaria más frecuente. Es una enfermedad multiorgánica principalmente diagnosticada y seguida por urólogos y nefrólogos. El pronóstico viene dado por la afectación renal, ya que representa el 10% de los pacientes en tratamiento sustitutivo. Un gran número de pacientes acuden por vez primera al hospital en estadios de insuficiencia renal crónica sin diagnosticar previamente, y otros son seguidos durante años observándose un deterioro de la función renal. Sin embargo, un determinado número de pacientes conservan la función renal normal a lo largo de su vida.

Desde el estudio por Dalgaard (1) en 1957, donde describe 242 pacientes con ERPAD (125 fueron diagnosticados mediante autopsias y 65 de ellos fallecieron de uremia), mucho se ha publicado acerca de esta patología, pero ha sido en esta última década donde parece haber recobrado más interés. Se ha descrito que la ERPAD tiene mejor pronóstico (91,93), posiblemente en relación con un diagnóstico precoz y mejor seguimiento clínico.

Actualmente con el descubrimiento por Reenders y Col (44) del locus de la ERPAD en el brazo corto del cromosoma 16 (locus PKD1) se podrá hacer un diagnóstico precoz, que facilitará un mejor seguimiento clínico de

los pacientes y un mayor conocimiento de la epidemiología, historia natural y pronóstico.

Cuando sea clonado el gen, quizás podremos disponer una terapia específica.

Como se ha mencionado antes, no todas las familias estudiadas están ligadas al locus PKD1 en el brazo corto del cromosoma 16 (52,53,54), y la localización de otras mutaciones actualmente ocupa un lugar importante en la investigación genética.

Se discute si las principales alteraciones que ocurren en la ERPAD son de origen tubular, ya que en animales de experimentación el deterioro de la función renal se debe principalmente a alteraciones tubulares (66), pero no se ha determinado con claridad que factores determinan el desarrollo de insuficiencia renal crónica, ya que existen grandes diferencias en las manifestaciones y en la evolución de los pacientes.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO.

El objetivo de nuestro estudio es analizar la población diagnosticada de ERPAD en la provincia de Huelva, durante un periodo de 9 años (Año 80-89) y en esta población:

2.1. Realizar un estudio familiar Genético (análisis de polimorfismos), Ecográfico y Clínico, previa información

a los pacientes del carácter hereditario y clínico de la enfermedad. Para:

a) Obtener conclusiones de la conducta de los pacientes ante el estudio.

b) Comprobar si existe heterogeneidad genética en nuestro medio

c) Identificar individuos de riesgo afectados, realizando un diagnóstico precoz, e individuos de riesgo no afectados, tema de gran interés en una enfermedad hereditaria.

d) Estudiar en los individuos de riesgo afectados la existencia de manifestaciones clínicas precoces.

e) Comparar la rentabilidad del estudio genético respecto al estudio ecográfico.

2.2. En un grupo de pacientes con ERPAD y función renal normal se analizarán posibles alteraciones tubulares, que pueden dar lugar a distintas manifestaciones clínicas.

2.3. Se estudiarán retrospectivamente los pacientes diagnosticados durante un periodo de 9 años y se analizarán aspectos clínicos de la enfermedad, comparándolos con otras series publicadas.

En pacientes seguidos al menos durante 3 años se evaluará el deterioro de la función renal y si las complicaciones aparecidas como: hipertensión arterial, infecciones urinarias, microalbuminuria, nefrectomía de un riñón, etc, pueden influir o no en el deterioro de la misma.

III. PACIENTES Y METODO.

1. GENERALIDADES.

El estudio se realizó en la sección de Nefrología del Hospital General de Huelva, perteneciente a la red pública hospitalaria del Servicio Andaluz de Salud (S.A.S.). Es centro de referencia de otros dos hospitales públicos de Huelva, cuya provincia tiene una población de 478.543 habitantes.

2. ESTUDIO GENETICO, ECOGRAFICO, CLINICO Y ANALITICO COMO DIAGNOSTICO PRECOZ.

2.1. Población Estudiada.

Con el fin de alcanzar el primer objetivo a 53 pacientes diagnosticados de ERPAD, 37 pacientes seguidos en consulta externa y 16 en programa hemodiálisis, se les informaba de las características hereditarias de la enfermedad, haciéndoles saber que un 50% de sus hijos lo pueden padecer y que actualmente se puede hacer un diagnóstico precoz, mediante estudio familiar genético y ecográfico, que influirá en el seguimiento, en el control de las complicaciones y en el mejor conocimiento de la enfermedad.

Un total de 32 pacientes (60%), con diferente grado afectación renal, (9 de ellos en programa de hemodiálisis), dieron su consentimiento para el estudio

(Tabla 1).

Se estudiaron los 32 pacientes y sus familiares, lo que supone 18 familias, con un total de 177 miembros, de los que 28 eran no consanguíneos y 117 eran familiares en primera, segunda y tercera generación de los pacientes afectos (Tabla 1a). Las edades estaban comprendidas entre (5-80años).

Las familias tenían entre 1 y 4 miembros afectados conocidos; el número de personas estudiadas por familia ha oscilado entre 4 y 24 con una media de 10; algunas de estas personas y los individuos no consanguíneos no serán de riesgo pero se incluyeron en el estudio para facilitar la identificación del haplotipo ligado a la enfermedad.

De los 32 pacientes con ERPAD conocida, 12 son varones y 20 son mujeres, la edad media de los 12 varones en el momento del estudio era $50,51 \pm 12,47$ años (rango 29-68); 7 en programa de hemodiálisis. Las mujeres tenían una edad media de $45,55 \pm 11,62$ años (rango 30-67), 2 en programa de hemodiálisis (Tabla 1b).

Del total de pacientes con ERPAD conocida que participan en el estudio, 20(63%) tenían una edad fértil (menos de 45 años); a estos, le preguntábamos acerca de su actitud en la procreación, aunque 15 tenían ya descendencia.

**Tabla 1. PARTICIPACION EN EL ESTUDIO
GENETICO Y ECOGRAFICO**

	CONSULTA N(%)	HEMODIALISIS N(%)	NºTOTAL N(%)
PARTICIPAN	23(62)	9(56)	32(60)
NO PARTICIPAN	14(38)	7(44)	21(40)
-Estudio anterior	2	3	5
-Miedo a conocer resultados	4	2	6
-No descendencia	4	2	6
-No interes fami- liares de riesgo	4	-	4
Nº TOTAL	37	16	53

**Tabla1a.POBLACION ESTUDIADA
ESTUDIO FAMILIAR**

PERSONAS	Nº
- Con ERPAD Conocida	32
- No Consanguíneos	28
- Familiares	117
NºTotal	177

Tabla 1b. PACIENTES CON ERPAD CONOCIDA

- Sexo (V-H)	(12-20)
- Edad V (X±SD/RANGO)	(50,51±12,47/29-88)
- Edad H (X±SD/RANGO)	(45,55±11,62/30-67)
- Procedencia (HD-GE)	(9-22)

HD=Hemodiálisis, GE=Consulta externa

2.2. Detección de Polimorfismos de DNA Ligados a la Enfermedad.

A las 177 personas se les extrajo 10 c.c. de sangre en tubos heparinizados, perfectamente rotulados para el análisis genético, que se realizó en colaboración con la Unidad de Genética Molecular del Hospital Ramón y Cajal de Madrid; las muestras llegaban en el mismo día a través del servicio de mensajería.

Este análisis requiere un centro especializado y un equipo especializado; brevemente resumiremos el protocolo empleado (Figura 1):

* Purificación del DNA: Normalmente se obtiene a partir de los núcleos de células blancas de sangre periférica (39).

* Una vez purificado el DNA, se corta con endonucleasas de restricción; estas enzimas cortan una secuencia específica del DNA (reconocen una secuencia de 4-6 pares de bases).

La probabilidad de encontrar una determinada secuencia ocurre cada 4.000 pares de bases, de esta manera el total del DNA humano se corta aproximadamente en un millón de fragmentos por un enzima de restricción.

* Los fragmentos de DNA cortados que se obtienen, se

separan por su tamaño en un gel de agarosa, en concentraciones de 0'8 y 1'2 %.

* Los fragmentos separados en el gel se transfieren a una membrana de nylon o nitrocelulosa, mediante transferencia a vacío.

* La membrana se hibrida a la sonda o DNA testigo.

* La sonda o DNA testigo es un fragmento de DNA marcado con ^{32}P , que contiene la secuencia de nucleótidos que queremos identificar.

La unión específica de este testigo al conjunto de bandas transferidas a la membrana, permite identificar una banda que contiene la secuencia buscada y que presenta un tamaño concreto. El conjunto de bandas producidas por una enzima de restricción identificadas con una sonda, define un polimorfismo (RFLP).

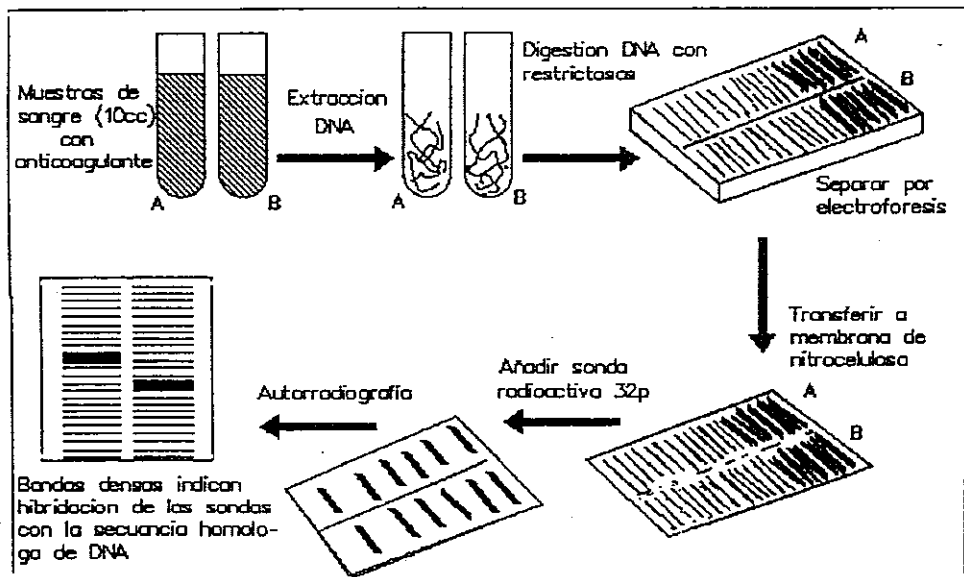
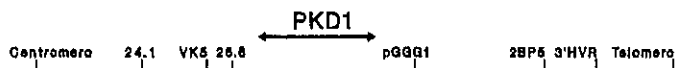


FIGURA 1: Análisis de detección de polimorfismos de DNA.
Técnica de Southern Blotting

En las 18 familias se estudiaron los (RFLP) ligados al locus PKD1. En la mayoría de las familias las sondas utilizadas fueron: 3'HVR, 2BP5, pGGG1, 26.6, VK5 y 24.1. Excepcionalmente se emplearon otras sondas, sobre todo en pacientes que presentaron homocigosis para las sondas descritas. En la (Figura 2), se muestra el mapa genético de la región PKD1 en el brazo corto del cromosoma 16, indicando la posición relativa de cada sonda respecto al locus PKD1, al telómero y al centrómero (96).

La sonda 3'HVR reconoce un polimorfismo para la endonucleasa Fvu II; 2PB5 y pGGG 1, reconocen un polimorfismo PstI; 26.6 y 24.1, reconocen un polimorfismo TaqI; y VK5 un polimorfismo MspI. La sonda 3'HVR detecta una región hipervariable próxima al locus alfa globina en el cromosoma 16 y, por tanto, el número posible de alelos es grande. El resto de las sondas 24.1, 2BP5, pGGG 1, 26.6 y VK5 detectan 2 ó 3 alelos (Tabla2). Así con estas sondas no se identificará el gen pero si los marcadores que están cerca de él.

**Figura 2. MAPA DE LA REGION PKD1
EN EL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA 16**



**Tabla2.SONDAS UTILIZADAS
EN EL ESTUDIO GENETICO**

SONDAS	ENZIMA(RFLP)	ALELOS
3'HVR (A)	PvuII	Varíos
2PB5 (B)	PstI	S6 S7
pGGG1 (C)	PstI	U3 U4 U5
26.6 (D)	TaqI	E1 E2
VK5 (E)	MspI	V1 V2
24.1 (F)	TaqI	B1 B2 B3

En cada familia estudiada se identificará el haplotipo ligado a la enfermedad; en cada pedigree aparecerá en cada individuo sus dos haplotipos uno que hereda del padre y otro de la madre. Las letras de la A a la F representan las sondas utilizadas (A = 3'HVR; B = 2BP5; C= pGGG1; D= 26.6; E = VK5 ; F = 24.1), y los números los alelos determinados con cada una de ellas; cuando los alelos que aparecen en un individuo son idénticos los números serán los mismos y el individuo será homocigoto.

También puede existir intercambio de material genético entre cromosomas homólogos durante la meiosis, "Fenómeno de recombinación o crossing over"; que origina la separación de locus ligados. Por tanto, si se produce este fenómeno los individuos pueden heredar el "trozo" de material genético que contiene el locus de la enfermedad y serán afectados o, por el contrario, pueden resultar sanos si por este fenómeno no heredan el "trozo" de material genético que contiene el locus de la enfermedad; por este motivo es importante el empleo de sondas que flanqueen al gen.

El análisis se puede complicar cuando existe homocigosis en los individuos afectados, por lo que, en ciertos casos es necesario la introducción de más sondas y con ello determinar más alelos para obtener mayor información del material genético heredado.

2.3. Estudio Ecográfico.

A todos los miembros de las familias estudiados, excepto los individuos no consanguíneos y los 32 pacientes con ERPAD conocida, se realizó simultáneamente con el análisis del DNA, una ecografía renal, con ecógrafo "Diasonics" de la serie DRF -1000 con una sonda de barrido de apertura amplia (convex) de 3,5 y 5 MH.

Siguiendo los criterios de Sedman y Col (9), se considera Ecografía sospechosa aquella con un patrón no homogéneo sugestivo de quistes, o bien menos de 5 quistes bilaterales o quistes unilaterales.

Se define como Ecografía positiva, cuando aparecen riñones con quistes de diferentes tamaño distribuidos por corteza y médula; y Ecografía negativa, cuando no hay quistes. Bear y Col (35), estiman una ecografía diagnóstica de ERPAD cuando existe al menos un quiste en cada riñón o si un riñón tiene más de un quiste.

Además de los quistes hemos valorado el tamaño renal, con especial relevancia en los niños y adolescentes hasta los 15 años de edad. La longitud normal del riñón del adulto oscila entre 10 y 12 cm. por término medio en el examen ecográfico (97); estas medidas son ligeramente inferiores a las obtenidas mediante urografía intravenosa.

En el recién nacido el riñón tiene una longitud de 4-5 cm., y va aumentando progresivamente de tamaño en

la infancia y adolescencia hasta llegar a las dimensiones del riñón del adulto. Para valorar las dimensiones del riñón en niños y adolescentes, seguimos los datos publicados por Han y Col (98), en cuanto a la relación entre longitud renal en centímetros y edad y comparamos los miembros de las distintas familias sanos y afectados de la misma edad.

2.4. Estudios complementarios.

A los 117 miembros de las familias estudiadas, se les extrajo 5 c.c. de sangre heparinizada para estudio de BUN, creatinina e iones; se determinó los valores de Na y K mediante electrodo selectivo, el Cl por titulación culombimétrica, y la creatinina por la reacción colorimétrica de Jaffe en un Astra 4. También se obtuvo una muestra de orina recién emitida para estudio de sedimento y determinación de proteinuria mediante tira de labstix.

3. ESTUDIO TUBULAR.

En un grupo de pacientes con ERPAD y función renal normal se estudió:

3.1. Manejo Tubular de Sodio y Agua.

Se incluyeron 18 pacientes con función renal normal, 7 de ellos diagnosticados mediante estudio familiar (III

2.) y con edades comprendidas entre 20 y 49 años siendo la edad media de $33,94 \pm 7,47$; 8 eran normotensos (edad media $25,55 \pm 5,30$, rango 21-39), y 10 hipertensos (edad media $38,1 \pm 6,26$, rango 30-49) (Tabla3). Se consideraron hipertensos aquellos cuya tensión arterial sistólica o diastólica es $\geq 160/90$ mm de Hg o tomaban medicación hipotensora, en cuyo caso ésta se suspendía 10 días antes de comenzar el estudio.

El estudio se realizó tras expansión hiposalina según protocolos de Chaimovitz y Col (1973)(89), Rodríguez Soriano y Col (1975)(100). Por la mañana cada paciente recibía una sobrecarga oral de agua a razón de 20 ml/Kg. de peso en treinta minutos, seguidos de una infusión intravenosa de salino al 0,45 % a 2 litros por $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal durante dos horas; se recogieron tres muestras de sangre, basal, a la hora y al finalizar el estudio y seis muestras de orina cada 20 minutos. Todos los pacientes fueron sondados para mayor exactitud en la medición de orina; la media de los valores séricos entre cada colección de orina se manejó para calcular los aclaramientos.

Se utilizaron como controles 10 sujetos sanos de edades comprendidas entre 20-49 años con una media de $31,3 \pm 10,64$.

El filtrado glomerular se determinó por aclaramiento de creatinina corregido por $1,73 \text{ m}^2$ de superficie

corporal. El aclaramiento osmolar (Co_{osm}), de Agua (CH_2O), Sodio (CNa), Potasio (CK), Cloro (Ccl), se calcularon según las fórmulas:

$$Co_{osm} = \frac{Osmo \cdot V}{Osm_p} ; CH_2O = V - CO_{osm}$$

$$CNa = \frac{Nao \cdot V}{Nap} ; CK = \frac{Ko \cdot V}{Kp} ; Ccl = \frac{Clo \cdot V}{Clp}$$

V = Volumen de orina; Osmo = Osmolaridad en orina; Osm_p = Osmolaridad plasmática; Nao = Sodio en orina; Nap = Concentración de Sodio en plasma; Ko = Concentración de potasio en orina; Kp = Potasio en plasma; Clo = Concentración de Cloro en orina; Clp = Concentración de Cloro plasmático.

Una aproximación del sodio que llega al túbulo distal la obtenemos por la formula (99,100,101,102):

$$- CH_2O + CNa, ml/dl \text{ del FG}$$

El porcentaje de reabsorción de sodio en el túbulo distal por la formulas(99,100,101,102):

$$- CH_2O / CH_2O + CNa \times 100, \% \text{ o } CH_2O / CH_2O + Ccl \times 100, \%$$

La osmolaridad se determinó con un Osmómetro "Osmostat" Auto Osmometer OM-8020, basada la medición en el punto de congelación. Se determinó los valores de Na, K, Cl y creatinina como se ha descrito en (2.4.). Cuando las cifras de Cloro en orina eran muy bajas se

median en un clorómetro "925 Chloride Analyzer".

3.2. Estudio de la Capacidad de Concentración Urinaria.

En 20 pacientes con ERPAD de edades comprendidas entre 18 y 49 años con una edad media de $33,65 \pm 7,28$, (18 incluidos en el estudio anterior) (Tabla3). Se recogió la orina después de 13 horas de privación acuosa (los pacientes ingirieron una cena ligera sólida el día anterior a la prueba a las 20 horas y 30 minutos). A partir de entonces permanecieron en ayunas, y acudieron a nuestro laboratorio a las 8 horas y 30 minutos de la mañana donde se recogió la orina recién emitida. Esta orina se consideró como basal y posteriormente se inyectaba 5 unidades de pitresin subcutáneo y se recogían 2 muestras más de orina a las 14 y 15 horas de privación acuosa.

Se utilizaron como controles, 19 personas sanas entre el personal médico y A.T.S. de la unidad, con una edad media de $32,63 \pm 8,26$ (23-49).

3.3. Medida del pH urinario.

En los 20 pacientes (Tabla 3), se determinó el pH de la primera orina de la mañana y simultáneamente el pH y el bicarbonato plasmático. Posteriormente, tras la administración oral de furosemida (1 mgr./Kg peso), se midió el pH cada 20 minutos. Se considera que el

paciente acidifica bien la orina cuando el pH baja a un valor igual o menor de 5,3. El pH urinario se media en un "pHmetro de líquidos Corning ion Analyzer 250".

3.4. Determinación de Microalbuminuria.

En los 20 pacientes, 9 normotensos y 11 hipertensos (Tabla 3), con proteinuria y urocultivo negativo, se determinó microalbumina en orina de 24 horas por inmunonefelometría, en Nefelometro Behring BNA. Se utilizaron como controles 29 personas sanas sin proteinuria.

Tabla 3. ESTUDIO TUBULAR
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

- A) Manejo tubular del Na y H₂O
 - N° de pacientes 18
 - Edad ($\bar{X} \pm SD$) 33,9 \pm 7,4
(rango) (20-49)
 - (HTA/Normotensos) (10/8)
 - Edad-HTA ($\bar{X} \pm SD$) 38,1 \pm 6,2
 - Edad-Normotensos 25,5 \pm 5,3
($\bar{X} \pm SD$)
- B) Capacidad de concentración urinaria/
pH en orina/ Microalbuminuria
 - N° de pacientes 20
 - Edad ($\bar{X} \pm SD$) 33,6 \pm 7,2
(rango) (18-49)
 - Sexo (V/H) (5/15)
 - (HTA/Normotensos) (11/9)

4. SEGUIMIENTO CLINICO ESTUDIO RETROSPECTIVO.

Se realizó un estudio retrospectivo clínico en un total de 62 pacientes diagnosticados de ERPAD en la sección de Nefrología, durante un periodo de 9 años (Año 80-89) (Tabla4). Todos tenían una ecografía positiva, (47 pacientes se siguieron más de un año en consulta externa). No se tuvo en cuenta los pacientes diagnosticados tras el estudio familiar (III.2).

Se analizarón los siguientes parámetros:

- Incidencia de varones y hembras.
- Edad de los primeros síntomas y del primer estudio.
- Años de seguimiento de la enfermedad.
- Manifestaciones clínicas en el diagnóstico y manifestaciones clínicas en la evolución, comparándolas con otras series publicadas, con especial interés, la presencia de hipertensión.
- Número de pacientes con función renal normal y con diferente grado de afectación renal.
- Número de pacientes que comenzaron hemodiálisis.
- Frecuencia de manifestaciones de la ERPAD en otros órganos.

La información de todos los datos se obtuvo de las historias clínicas hasta : la inclusión en hemodiálisis que ocurrió en 21 pacientes (34%), o producirse el exitus en 2 pacientes (3%), o perderse de nuestro control, en otros 2 pacientes (3%).

Los diagnósticos se realizaron con los siguientes criterios:

- Hematuria cuando el paciente refería orinas oscuras y en el sedimento aparecían incontables hematíes.
- Hipertensión arterial, se consideró cuando la tensión arterial sistólica o diastólica era \geq de 160/90 mm de Hg en varias determinaciones o el paciente tomaba medicación hipotensora. En la evolución la tensión arterial se medía en cada visita y teníamos en cuenta el promedio de las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas.
- Litiasis renal cuando expulsaba piedra o arenillas; el cólico renal no fue considerado diagnóstico de litiasis.
- Infección urinaria, inicialmente se valoraron los síntomas de disuria, polaquiuria con o sin fiebre; y posteriormente en la evolución, se exigió que además de la clínica el urocultivo fuese positivo.
- Los criterios de evaluación de la función renal fueron:
Pacientes con función renal normal al inicio del estudio, eran aquellos con una creatinina menor de 1'3 mgr %; insuficiencia renal crónica moderada, cuando la creatinina era mayor de 1'3 mg % pero menor de 3 mgr %; e insuficiencia renal crónica avanzada, cuando la creatinina era mayor de 3 mgr %.
- Microhematuria en el sedimento, cuando aparecían más

de 3 hematíes por campo y leucocituria más de 5 leucocitos por campo.

No se realizó ninguna exploración protocolizada para ver la incidencia de manifestaciones de la ERPAD en otros órganos. El diagnóstico de poliquistosis hepática, se hizo al realizarse la ecografía abdominal. El resto de las manifestaciones recogidas se diagnosticaron mediante las exploraciones indicadas por los síntomas clínicos.

De los 62 pacientes, se seleccionó un grupo (Tabla 4), para valorar la progresión de la insuficiencia renal que cumplía las siguientes características:

Haber permanecido en consulta externa más de 3 años y tener una creatinina al inicio del estudio menor de 3 mgr %; esto sucedió en 25 pacientes (40%), seguidos entre 39 y 109 meses con una media de $62,16 \pm 18,89$ meses.

Comenzaron el estudio con función renal normal 16 pacientes y con insuficiencia renal crónica moderada 9 pacientes; la edad media en el momento del estudio era ($49 \pm 13,3$ años, rango 28-69). Cada paciente tenía entre 6 y 23 determinaciones de creatinina. Se evaluó la función renal y el deterioro de la misma, empleando como índice la ecuación de la recta de regresión del inverso de la creatinina plasmática versus el tiempo de evolución. Hemos usado este método a pesar de sus

limitaciones (103,104), por ser el único a nuestro alcance.

Se estudiaron factores que pueden influir en el deterioro del filtrado glomerular como : infecciones urinarias, hipertensión arterial sistólica y diastólica, microalbuminuria y ausencia de un riñón nefrectomizado por complicaciones.

**Tabla4. ESTUDIO RETROSPECTIVO
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES**

- A) Estudio retrospectivo
 - Nº de pacientes 62
 - Sexo (V/H) (27/35)
 - Edad (rango) (28-79)
 - Tiempo(rango) (6/9)
 - (meses/años)
- B) Seguimiento de función renal
 - Nº de pacientes 25
 - Sexo(V/H) (6/19)
 - Edad(X+SD) $49 \pm 13,3$
 - (rango) (28-69)
 - Tiempo(X+SD) $62,1 \pm 18,8$
 - (meses) (39-109m)

5. METODO ESTADISTICO.

Todos los valores son expresados como medias y desviación Standard ($X \pm SD$).

Para la comparación de medias el test más utilizado ha sido la "t" de Studest. Se ha empleado el test de Fisher como paso previo antes de aplicar la "t" de Student para demostrar que las varianzas de las distintas muestras podrían considerarse estadísticamente iguales(105).

Se empleó el método de chi-cuadrado, como test de ajuste a una población normal, en determinadas ocasiones empleamos también el método de Kolmogorov-Smirnov.

Cuando no se cumplía el principio de igualdad de varianzas se utilizaron las pruebas no paramétricas(106,107):

a) Comparación de dos muestras:

- Test de Wilcoxon, estudia la diferencia entre dos muestras asociadas por pares. El test tiene por principio verificar si el valor realmente observado no es estadísticamente diferente del valor esperado.
- Prueba de U Mann-Witney.

b) Cuando se comparan varias muestras se utilizó la prueba de Friedman.

Se realizó estudios de correlación y cálculo de rectas de regresión.

Se calculó el coeficiente de correlación de acuerdo

con los modelos de curva: lineal, exponencial, logaritmica, hiperbólica, reciproca y racional; eligiendo la curva que mejor se ajustara por ser mejor el coeficiente de correlación.

Los cálculos se efectuaron con el programa estadístico Sigma de Horus Hardware S.A.

IV. RESULTADOS

1. ANALISIS GENETICO, ECOGRAFICO Y CLINICO. CARACTERISTICAS Y DIAGNOSTICO PRECOZ EN NUESTRA POBLACION.

1.1. Población Estudiada. Actitud ante el Estudio.

De los 53 pacientes diagnosticados de ERPAD consultados e informados, acudieron al estudio familiar, genético y ecográfico 32 pacientes y sus familiares, el resto no participaron por las razones expuestas en la Tabla 1.

El principal motivo que movía a los pacientes y a los familiares a realizarse el estudio era saber si habían heredado el gen sus hijos y como diagnóstico precoz, para estar bajo control médico de las posibles complicaciones que pueden aparecer. La actitud ante la procreación de los 20 pacientes en edad fértil era la siguiente: No deseaban tener más hijos 9 mujeres (64%) y un varón (17%). Todos ellos tenían descendencia. Deseaban tener más hijos una mujer con descendencia y dudaban 4 mujeres (29%) y 5 varones (83%), de estos, tres varones y dos mujeres no tenían hijos (Tabla 5).

Tabla 5. ACTITUD ANTE LA PROCREACION

ACTITUD	VARONES N°(%)	MUJERES N°(%)	N°TOTAL N°(%)
No desean tener más hijos	1(17)	9(64)	10(60)
Desean tener más hijos	-	1(7)	1(7)
Dudan	5(83)	4(29)	9(46)
N° TOTAL	6	14	20

Pacientes >45 años

1.2. Resultado del Análisis Genético y Ecográfico.

A las 177 personas que componen las 18 familias se le realizó el estudio genético como se detalla en el apartado (III 2.2.), empleando 6 sondas en la mayoría de las familias estudiadas.

La herencia de los marcadores alélicos, en el árbol genealógico de cada una de las 18 familias, nos permitió, en cada caso, identificar para cada individuo sus dos haplotipos en el brazo corto del cromosoma 16, así como las posibles recombinaciones en cada caso.

La sonda más informativa resultó ser la 3'HVR, y en todas las familias estudiadas se pudo establecer ambos haplotipos con las sondas empleadas.

Los árboles genéticos elaborados con las diferentes sondas se analizaron con los datos clínicos y ecográficos, con el objetivo de determinar el haplotipo portador de la enfermedad en cada familia.

Se clasificó a las personas estudiadas según el estudio ecográfico (III.2.3.) en: Ecografía positiva, sospechosa y negativa.

1.2.1. Características de la Población Estudiada como resultado del Estudio Genético (Análisis de Polimorfismos).

Tras el análisis genético realizado en 18 familias (Tabla 6), en 13(72%), se heredaba el haplotipo definido

por los marcadores del brazo corto del cromosoma 16 y el fenotipo de la enfermedad, son familias PKD1.

En 2 familias (11%), el fenotipo de la enfermedad no se heredaba con el mismo haplotipo en el cromosoma 16, son familias no-PKD1.

Tres familias (17%), resultaron no catalogables bajo el punto de vista genético; en dos no pudimos hacer ningún diagnóstico por tener cada una de ellas un solo miembro afectado conocido, y no contar en el momento del estudio con otras ayudas diagnósticas, como una ecografía positiva; en la tercera familia no pudimos deducir la herencia de los cromosomas, aunque dos afectados y un individuo a riesgo comparten haplotipo (Ver familia Nº 18).

**Tabla6. RESULTADOS DEL ESTUDIO GENETICO
ANALISIS DE POLIMORFISMOS**

GENOTIPO	FAMILIAS Nº(%)	ERPAD CONOCIDA	PERSONAS RIESGO NO RIESGO		Nº TOTAL
PKD1	13(72)	23	57	27	107
NO-PKD1	2(11)	6	14		20
NO CATA- LOGABLES	3(17)	3	19		22

*padres o hermanos afectos

Para mejor análisis del estudio describiremos a continuación el pedrigree de cada una de las familias.

- Familias ligadas al locus PKD1 (cromosoma 16):

Han sido 13 familias (Familias Nº1:Nº 13), compuestas de 107 personas, de las que, 23 tenían ERPAD conocida; de las 84 personas restantes hemos considerado de riesgo aquellos con un progenitor o hermano afectado, siendo estos un total de 57; las 27 personas restantes las consideramos de bajo riesgo (Tabla 6).

Familia Nº 1.

Las paciente nº 1 y 5, hermanas, tienen ERPAD sintomática; el nº 1 con función renal normal y el nº 5 con insuficiencia renal crónica avanzada. Con las sondas empleadas, vemos que el haplotipo (2-6-4-2-1-1) es el ligado a la enfermedad, que no hereda el nº 9 con Ecografía normal. En la segunda generación lo hereda el nº 4 con Ecografía positiva y asintomático. El diagnóstico es más problemático en el individuo nº 8 con Ecografía normal por la homocigosis de su progenitor, ya que podría existir una recombinación, pero con el genotipo determinado, tendrá un 95 % de posibilidad de padecer la enfermedad. Por otra parte se descartan que padezcan la enfermedad los nº 3 y 7 de la segunda generación, de 17 y 24 años de edad respectivamente.

Familia Nº 2.

El paciente nº 1 con ERPAD, en hemodiálisis periódica (HD) desde los 55 años de edad y su sobrina la paciente nº 6 con ERPAD también en HD desde los 39 años, comparten el haplotipo (6-7-4-1-2-2), que sería el ligado a la enfermedad. Este ha sido heredado por los pacientes nº 3, 4, 9 y 13 con Ecografías positivas. El paciente nº 3 está afectado debido a un fenómeno de recombinación.

En la tercera generación han heredado el haplotipo ligado a la enfermedad el nº 12 y el nº 16, con Ecografías normal y sospechosa respectivamente. Se descarta que padezcan la enfermedad los nº 8, 11, 15, 17, 18, 19, 20 y 21. El nº 11 con 10 años y el nº 17 con 7 años tienen ambos un quiste en riñón derecho (RD).

Familia Nº 3.

La paciente nº 1 con ERPAD sintomática, comparte el haplotipo (1-7-4-2-1) con su hermano, el nº 6, también con ERPAD sintomática.

En la tercera generación ha heredado el haplotipo ligado a la enfermedad el paciente nº 5 con Ecografía sospechosa; se excluyen de padecer la enfermedad los nº 3 y 4 con Ecografías normales, pero en edades en que la Ecografía normal no descarta la enfermedad.

Familia Nº 4.

El paciente nº 1 en HD periódica desde los 55 años de edad comparte el haplotipo (6-6-4-2-1-1) con su hijo, paciente nº 12 con Ecografía positiva. Descartamos que padezcan la enfermedad los nº 3, 7 y 11 que no han heredado del progenitor afecto el haplotipo señalado, haplotipo que consideramos ligado a la enfermedad.

Familia Nº 5.

El paciente nº 1 de 62 años de edad con ERPAD en HD desde los 57 años, comparte el haplotipo (2-6- 5-2-1-1) con su hermana, paciente nº 2 también con ERPAD e IRC moderada. En la segunda generación ha heredado este haplotipo el nº 4 con ERPAD sintomática, y se excluye de padecer la enfermedad al nº 3 que no ha recibido del progenitor afecto el haplotipo señalado ligado a la enfermedad.

Familia Nº 6.

El paciente nº 1 de 48 años de edad con ERPAD en HD desde los 31 años de edad, comparte el haplotipo (3-7-4-1-1-1) con su hijo, paciente nº 4 con Ecografía sospechosa y no comparte haplotipo con su hermano el nº 5 con ecografía normal; su hijo el individuo nº 3 de 18 años es sano por producirse un fenómeno de recombinación.

Familia Nº 7.

El paciente nº 1 de 62 años con ERPAD en HD periódica desde los 52 años no comparte el haplotipo (3-6-3-1-2-1) con sus dos hermanos de 52 y 59 años, uno con Ecografía normal y el otro con solo un quiste en un riñón; por lo tanto, el haplotipo señalado sería el ligado a la enfermedad.

Familia Nº 8.

El paciente nº 1 con ERPAD con insuficiencia renal crónica muy avanzada, comparte el haplotipo (1-7-3-1-2-1) con sus hijas, las pacientes nº 3, 7 y 10 con ERPAD sintomática; por lo tanto, este es el haplotipo ligado a la enfermedad. La paciente nº 3 está afectada por producirse un fenómeno de recombinación.

No ha heredado este haplotipo su hija nº 11 con Ecografía normal.

En la tercera generación los nº 6, 8 y 9 han heredado el haplotipo ligado a la enfermedad y no lo han heredado el nº 4 y el nº 5; los pacientes de la tercera generación no se realizaron estudio ecográfico.

Familia Nº 9.

La paciente nº 1 con ERPAD en HD desde los 45 años comparte el haplotipo (2-8-4-2-1-1) con sus hijas nº 2 y 5 con Ecografías positivas, y no lo comparte con sus otras dos hijas nº 3 y 4 con Ecografías normales.

También han heredado este haplotipo sus sobrinos nº 9, 10 y 12, con Ecografías positivas; se descarta de padecer la enfermedad al nº 11 con Ecografía normal.

En la tercera generación han heredado el haplotipo ligado a la enfermedad, los nº 14 y 16 con ecografías sospechosas, y el nº 13 con ecografía positiva. No han heredado el haplotipo señalado los nº 6, 7, 8, 15, todos con Ecografías normales.

Familia Nº 10.

El paciente nº 1 con ERPAD y clínica de hematuria recidivante comparte el haplotipo (4-1) con sus dos hijos nº 3 y nº 4 de 15 y 6 años de edad respectivamente, ambos con Ecografías sospechosas.

Familia Nº 11.

La paciente nº 1 de 51 años de edad, con ERPAD comparte el haplotipo (2-7-5-2-1-2), con su hija nº 5 de 18 años de edad con Ecografía positiva, y no con sus otros dos hijos nº 3 y nº 4 de 24 y 23 años de edad respectivamente con Ecografías normales.

En su hermana, el nº 6 de 41 años de edad con Ecografía normal, no podemos establecer el haplotipo por falta de miembros en dicha rama familiar.

Familia Nº 12.

El paciente nº 1 de 57 años de edad con ERPAD e

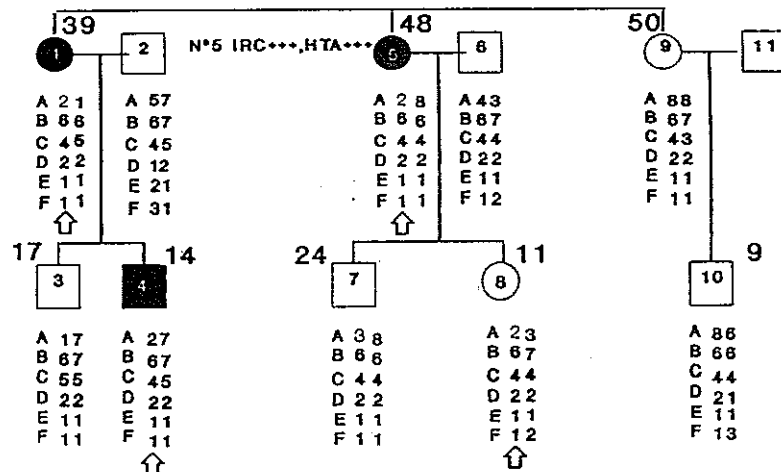
insuficiencia renal crónica moderada, no comparte el haplotipo (5-6-3-2) con su hermano nº 4 de 50 años con Ecografía normal; tampoco ha heredado este haplotipo su hijo nº 3, de 28 años de edad, ecográfica y clínicamente normal; por lo tanto, el haplotipo señalado sería el ligado a la enfermedad.

Familia Nº 13.

El paciente nº 4 con ERPAD y antecedentes familiares, (padre con ERPAD en programa de HD desde los 55 años de edad, falleció por patología cardíaca), no comparte el haplotipo (4-3) con sus hermanas nº 3 y 5 de 25 y 36 años respectivamente, con Ecografías normales; consideramos este haplotipo el ligado a la enfermedad.

Estas 2 últimas familias no son un buen ejemplo para el estudio de ligamiento de la enfermedad, porque solo se dispone de un paciente con diagnóstico de certeza de la enfermedad y el número de miembros estudiados es relativamente bajo.

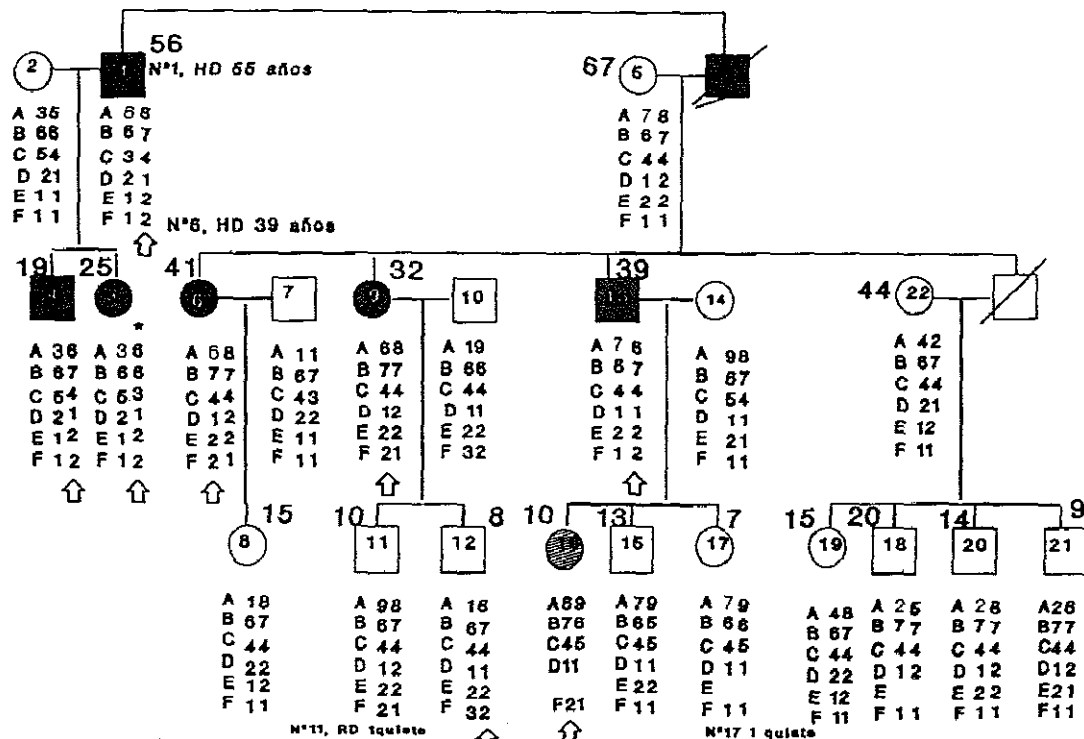
FAMILIA N°1 PKD1



Sondas utilizadas: A-3'HVR, B-2BP5, C-pGGG1, D=26.6, E-VK5, F=24.1

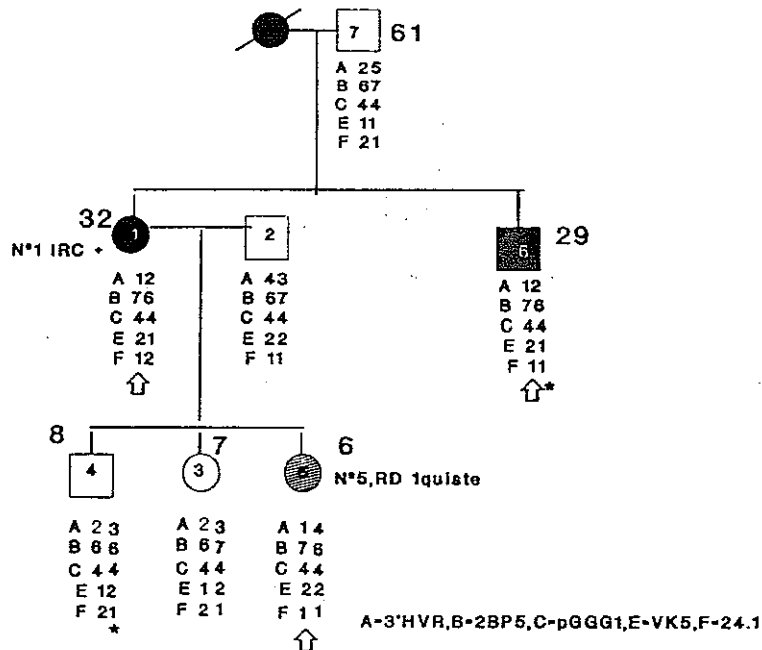
El N° lateral indica la edad. El N° dentro del símbolo es el dado en la descripción en el texto
 ↑ Señala el haplotipo ligado a la enfermedad (cromosoma 16) * Señala haplotipo resultado de un fenómeno de recombinación
 HD-Pacientes en hemodiálisis; IRC-Insuficiencia renal; HTA-hipertensión (leve, moderada o importante)

FAMILIA N° 2 PKD1

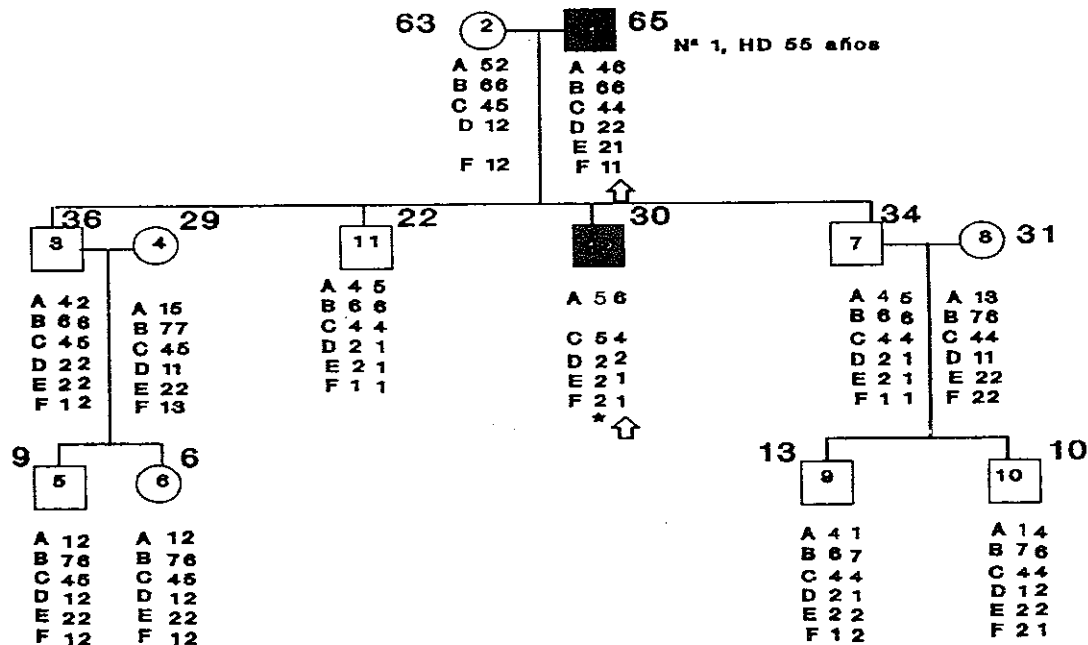


A-3'HVR, B-2BP5, C-pGGG1, D-28.6, E-VK5, F-24.1

FAMILIA Nº 3 PKD1

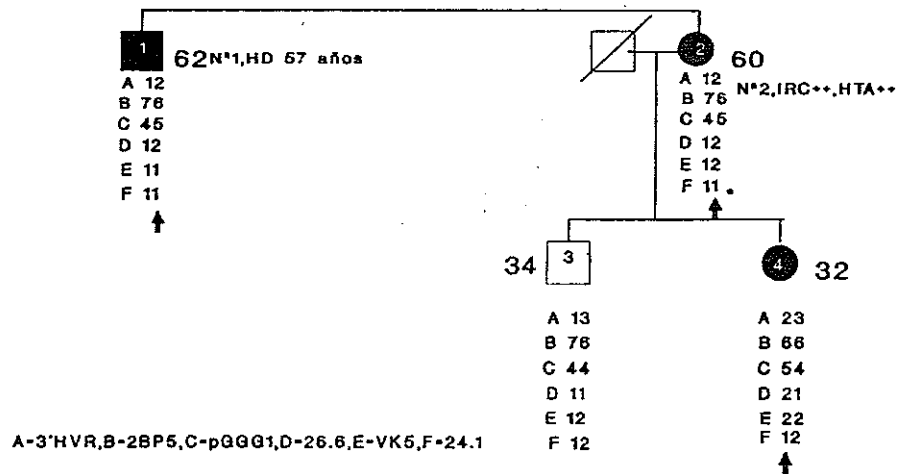


FAMILIA N° 4 PKD1

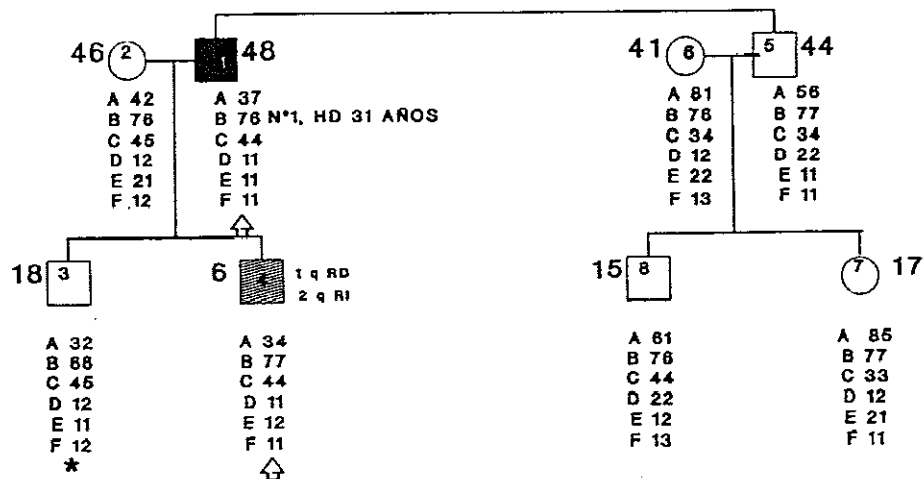


A-3'HVR,B-2BP5,C-pGGG1,D-26.6,E-VK5,F-24.1

FAMILIA N° 5 PKD1

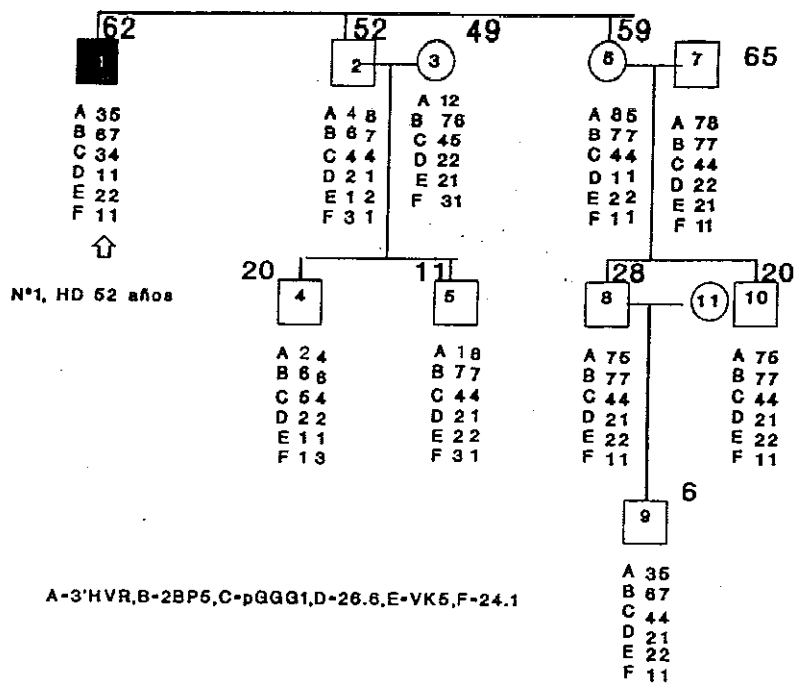


FAMILIA Nº 6 PKD1

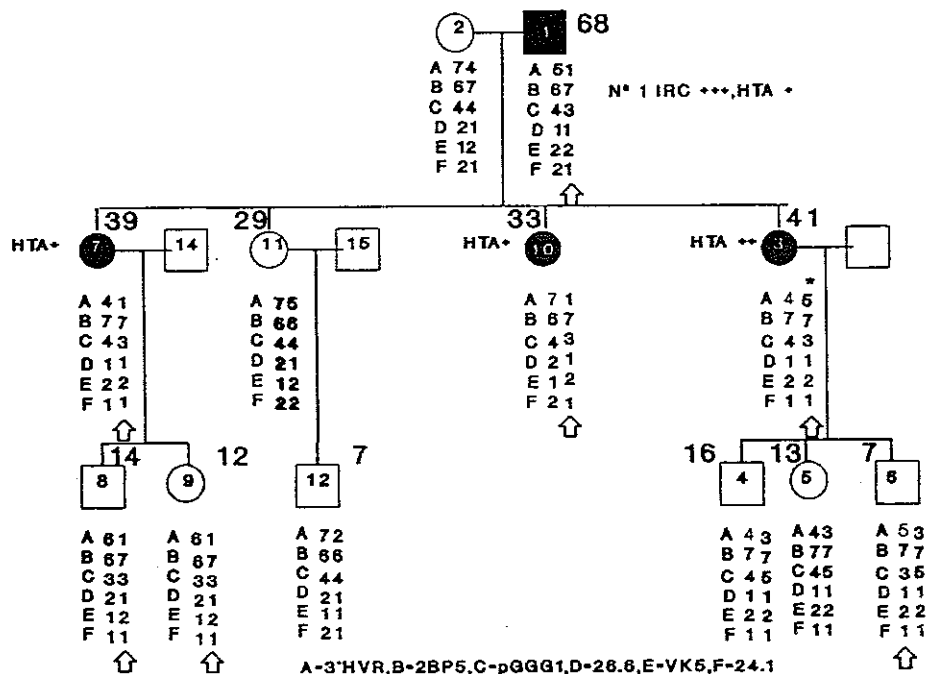


A-3'HVR, B-2BP6, C-pGGG1, D-26.6, E-VK5, F-24.1

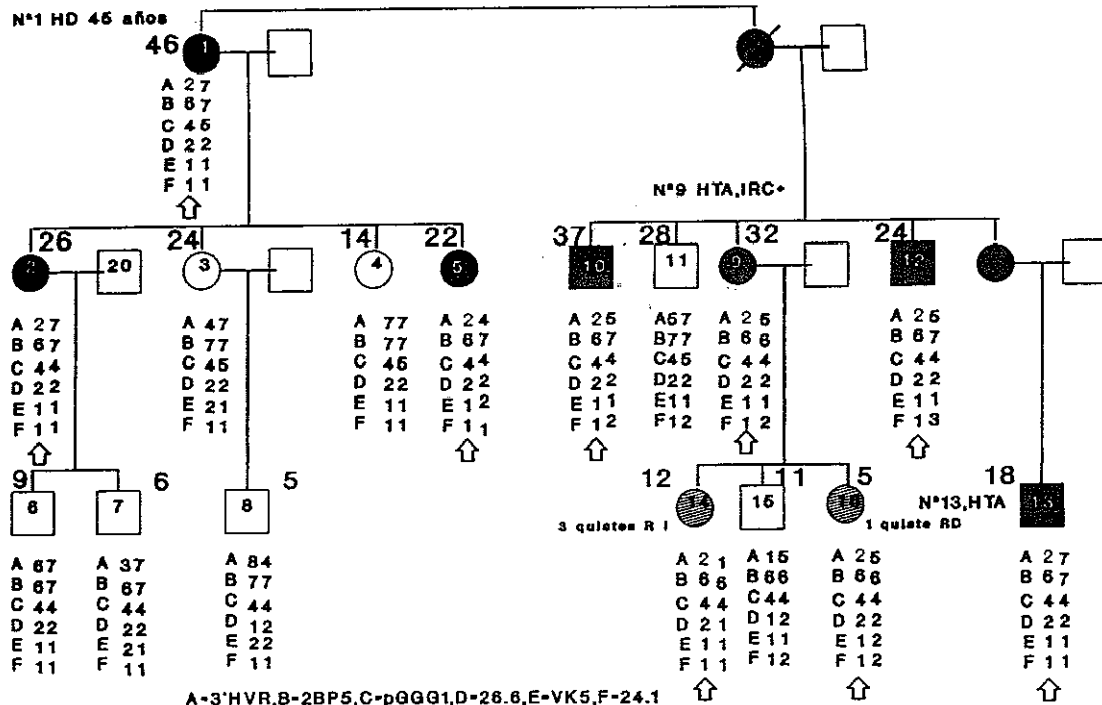
FAMILIA Nº 7 PKD1



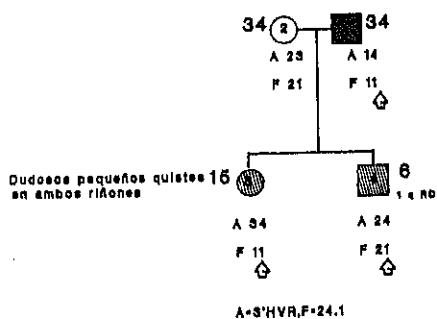
FAMILIA Nº 8 PKD1



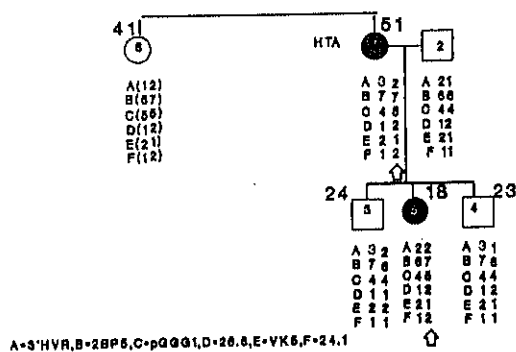
FAMILIA N° 9 PKD1



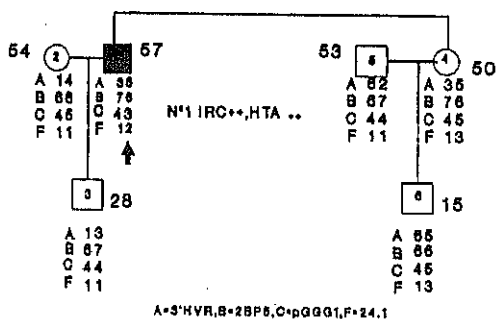
FAMILIA N°10 PKD1



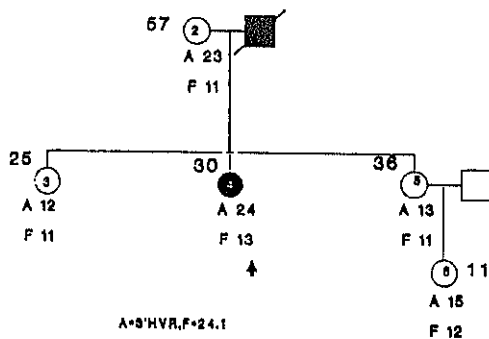
FAMILIA N°11 PKD1



FAMILIA Nº 12 PKD1



FAMILIA Nº 13 PKD1



- Familias no ligadas al locus PKD1.

En los primeros estudios realizados en familias con ERPAD en distintas poblaciones, se veía que la enfermedad se transmitía por un solo gen, pero como ya se ha referido en (I.2.3.2.2.) Kimberling y Col (52) y Romeo y Col (53), no encontraron ligamiento entre el gen de la alfa globina y la enfermedad en pacientes con ERPAD de dos familias una italiana y la otra residente en EEUU de origen italiano, por lo que se deduce que al menos dos genes pueden dar lugar al fenotipo de la enfermedad; esta segunda mutación actualmente no está localizada. Se ha descrito un posible locus en el brazo corto del cromosoma 2 para esta mutación (54).

De nuestras familias, en 2 observamos que los hijos sanos y afectos llevan el mismo cromosoma 16 del progenitor enfermo, estas familias se denominan no-PKD1. Están compuestas de 20 personas, Tabla 6, de las cuales 6 tienen ERPAD, 4 en una familia y 2 en la otra; el resto, 14 personas no tienen quistes a nivel de la Ecografía para etiquetarlos de ERPAD.

Se describe los pedigrees de las familias no-PKD1 (Nº - 14- Nº 15):

Familia Nº 14.

En la primera generación los cuatro pacientes afectados nº 1, 2, 3, 8, no comparten un haplotipo común

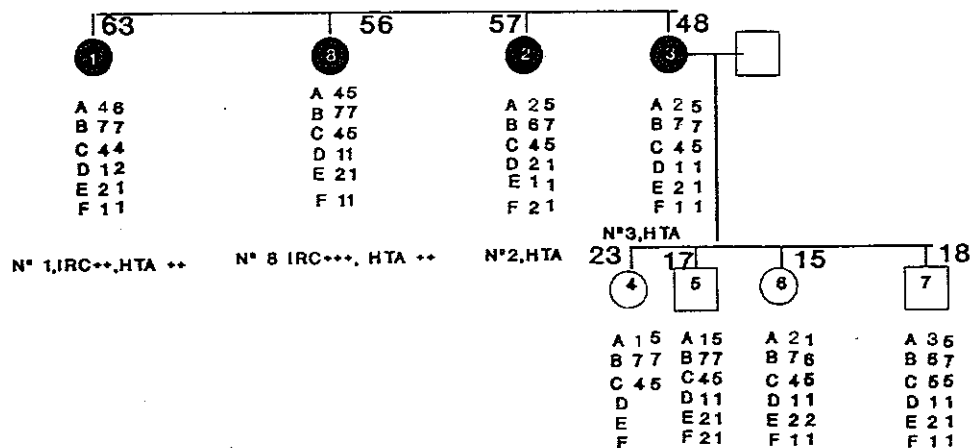
a todos ellos, (el nº 1 y el nº 8 con insuficiencia renal crónica avanzada y terminal respectivamente).

Los miembros de la segunda generación nº 4, 5 y 7 han heredado el mismo haplotipo de su progenitor afectado, el individuo nº 5 de 17 años de edad, presenta ecografía sospechosa; el nº 4 de 23 años y el nº 7 de 13 años tienen Ecografías normales; en esta segunda generación por la juventud de los individuos no podemos dar ningún diagnóstico.

Familia Nº 15.

El paciente nº 1 con ERPAD e IRC leve no comparte el haplotipo (2-6-5-1-2-1) con su hermana, nº 5 de 59 años con ecografía normal; este haplotipo lo ha heredado su hijo nº 13, con ERPAD en HD desde los 39 años, pero también lo han heredado otros hijos nº 3 y 12 con Ecografías normales de 38 y 42 años de edad respectivamente, por lo que se excluye como haplotipo ligado a la enfermedad.

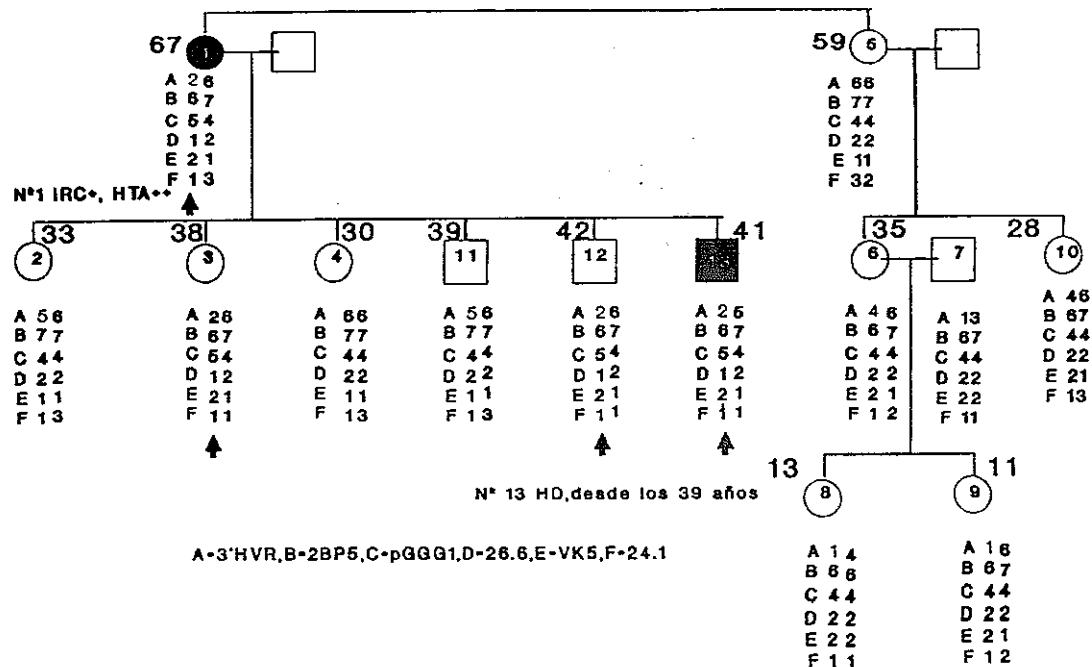
FAMILIA N° 14-no PKD1



A-3'HVR, B-2BP5, C-pGGG1, D-28.6, E-VK5, F-24.1

N°5, RI varios quistes 1cm

FAMILIA N° 15-no PKD1



- Familias no catalogables bajo el punto de vista genético .

El estudio genético en base al análisis de polimorfismos a veces no puede resultar totalmente satisfactorio, ya sea por ser familias con pocos miembros afectos y no tener otras ayudas diagnósticas como es el estudio ecográfico, o bien, por que tengamos problemas a la hora de determinar la herencia, por los distintos haplotipos determinados en los miembros de la familia.

Tres familias fueron no catalogables, compuesta de 22 personas, Tabla 6, de ellas, tres están diagnosticadas de ERPAD, una en cada familia; de las 19 personas restantes una tiene el estudio ecográfico compatible con ERPAD.

A continuación describimos los pedigrees de estas familias (Nº 16-Nº 17 y Nº 18).

Familia Nº 16.

El paciente nº1 con ERPAD e IRC en HD desde los 50 años, sin antecedentes familiares conocidos, ha heredado el haplotipo(4-6-5-2-1-3) de su madre de 80 años con Ecografía normal, su hermano de 55 años con un quiste en cada riñón y función renal normal ha heredado el otro haplotipo de su madre (2-6-4-2-2-1). Al tener solo un paciente claramente afectado y ser los miembros de la tercera generación muy jóvenes con Ecografía normal, no

podemos establecer un diagnóstico genético de transmisión de la enfermedad.

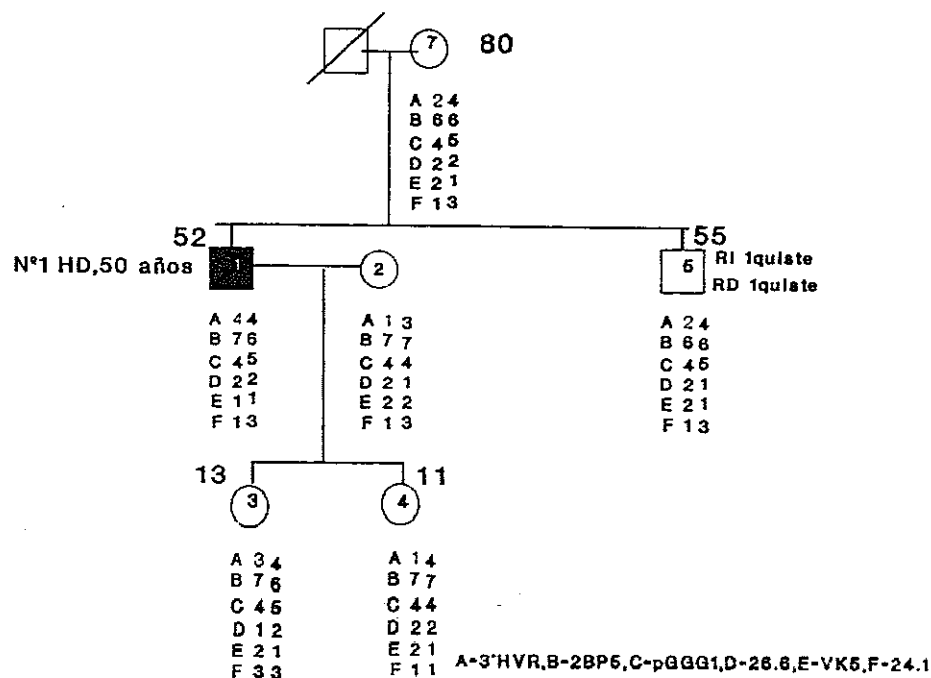
Familia Nº 17.

El paciente nº 1 de 62 años de edad diagnosticada de ERPAD con insuficiencia renal crónica moderada y su hermano nº 10 de 57 años comparten haplotipo. En la Ecografía este último tiene quistes, pero no con suficiente expresión para diagnosticarlo de ERPAD, está clínicamente asintomático y con función renal normal. Los miembros de la segunda generación de edades comprendidas entre 25 y 42 años han heredado ambos haplotipos de su progenitor afectado, pero todos, con uno u otro haplotipo, son normales ecográfica y clínicamente. Así, nos preguntamos si estamos ante un caso de enfermedad poliquística hereditaria.

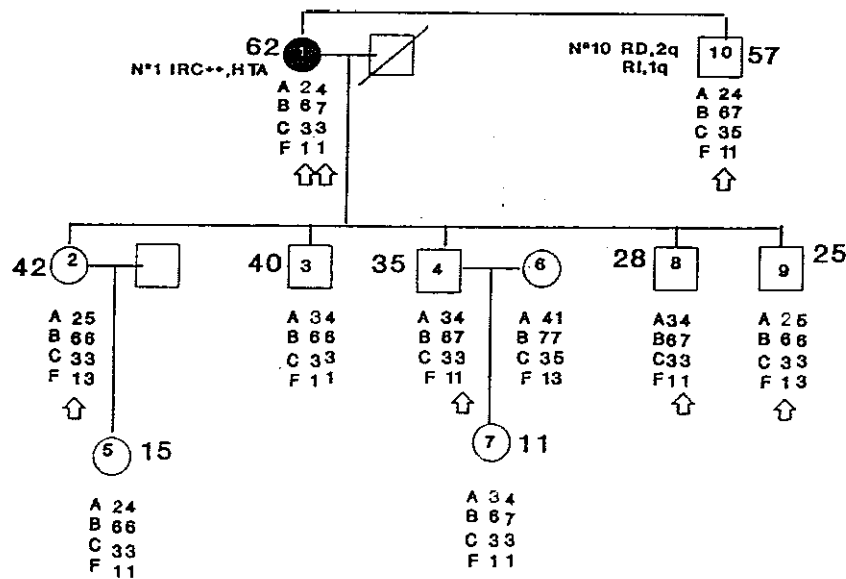
Familia Nº 18.

La paciente nº 1 de 35 años de edad con ERPAD comparte haplotipo (6-7-3-2-1), con su hermana de 30 años con ecografía positiva y síntomas clínicos, pero, si tenemos en cuenta sus otros dos hermanos nº 7 y nº 9 de 29 y 22 años de edad respectivamente y los haplotipos que hemos determinado en ellos, no podemos deducir la herencia de los cromosomas, por lo que se encuadra en este grupo.

FAMILIA N° 16- NO CATALOGABLE

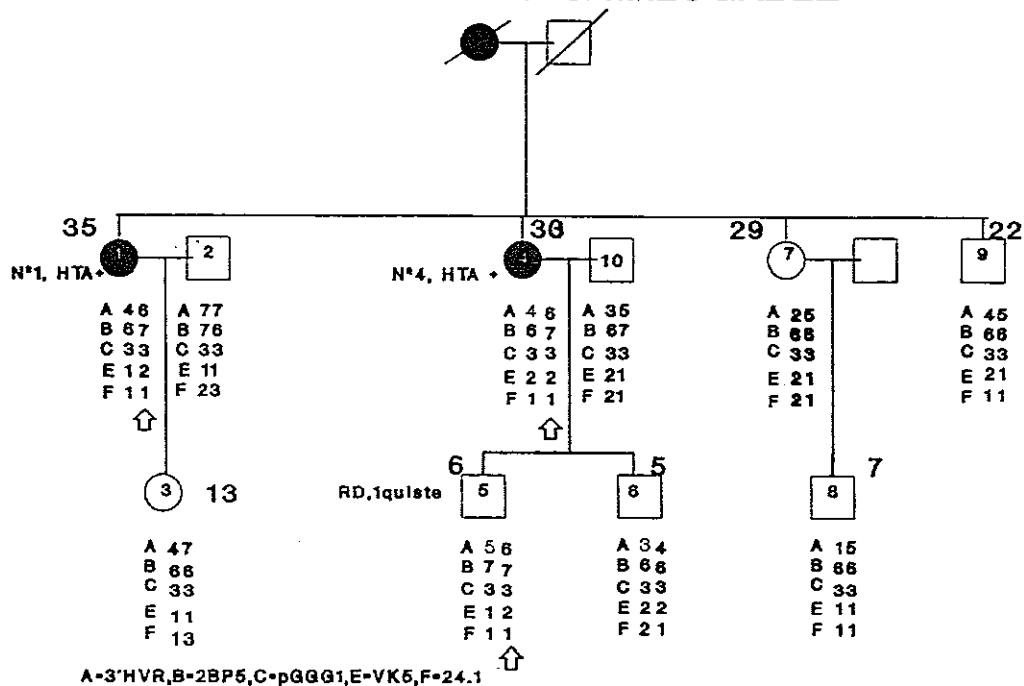


FAMILIA Nº17-NO CATALOGABLE



A-3'HVR,B-2BP5,C-pGGG1,F-24.1

FAMILIA Nº 18-NO CATALOGABLE



En la (Tabla 7), se describe la prevalencia de hipertensión y afectación renal en los miembros de las familias PKD1, no-PKD1, y no catalogables diagnosticados de ERPAD. Estos fueron 46 pacientes en las familias PKD1, 6 en las no-PKD1, y 4 en las no catalogables.

IRC de diferente grado, tienen 13 pacientes en las familias PKD1(28%), 4 en las no-PKD1(67%), y 2 en las no catalogables(50%). HTA, presentan 10 pacientes (22%) en las familias PKD1, 5 (83%) en las no-PKD1, y 3(75%) en las no catalogables

Tabla 7. FAMILIAS ESTUDIADAS
INCIDENCIA DE HIPERTENSION E INSUFICIENCIA RENAL

GENOTIPO	PKD1	NO-PKD1	NO CATALOGABLES
• N° de Familias	13	2	3
• N° de pacientes	46	6	4
• Insuficiencia renal :			
Leve	2(4)	-	-
Moderada	2(4)	1(17)	1(25)
Avanzada	2(4)	2(33)	-
Terminal(HD)	7(15)	1(17)	1(25)
• Hipertensión	10(22)	5(83)	3(75)

(%, respecto al n° total)

IRC leve cr>1,3 <2mg%

moderada cr>2,3mg%

avanzada>3mg%

HD=hemodiálisis

1.2.2. Análisis de las familias PKD1. Diagnóstico Precoz.

Como resultado del estudio genético Tabla 6, de las 107 personas estudiadas de las familias PKD1, 57 son individuos de alto riesgo (un progenitor o hermano afectado), 27 no son de riesgo y 23 tienen ERPAD conocida. Las 57 personas de riesgo las clasificamos en DNA positivo: porta el haplotipo ligado a la enfermedad (brazo corto de cromosoma 16); DNA negativo: no porta el haplotipo ligado a la enfermedad (brazo corto de cromosoma 16).

1.2.2.1. Estudio Genético, Ecográfico y Clínico.

A continuación se detalla el resultado del estudio genético, la ecografía y los síntomas clínicos:

- Pacientes con DNA positivo y Ecografía positiva (Tabla 8): se diagnosticaron 11 pacientes, 6 varones y 5 hembras, miembros de 5 familias. La edad media es $(24,81 \pm 6,97$ años, rango 14-39). Interrogados, 7 pacientes (64%) presentan o presentaron síntomas en relación con la enfermedad.

No hemos incluido en la (Tabla 8), los 23 pacientes diagnosticados previamente de ERPAD, que se ha constatado que todos son DNA positivos.

De los 11 pacientes, en 9 (82%), los riñones estaban aumentados de tamaño, es decir mayores de 12 cm de

longitud, en 1 paciente estaba aumentado un solo riñón, y en 2 pacientes (18%) los riñones eran de tamaño normal con múltiples quistes distribuidos por corteza y médula.

- DNA positivo y Ecografía sospechosa (Tabla 8a) presentan 7 pacientes, 5 hembras y 2 varones pertenecientes a 5 familias. La edad media es $(8,57 \pm 3,5$ años, rango 15-6). Un solo paciente tenía síntomas clínicos (14%).

- DNA positivo y Ecografía negativa, (Tabla 8b) presentan dos pacientes de 8 y 11 años de edad.

En tres casos se obtuvo solo el diagnóstico genético (DNA positivo) al no haberse realizado el estudio ecográfico (Tabla 8b).

Por el interés que puede tener la presencia de quistes sin trascendencia clínica, sobre todo en edades tempranas, queremos señalar que se encontraron 3 casos, 2 varones y 1 hembra, que siendo DNA negativos presentaban Ecografías sospechosas, las edades eran de 7, 10 y 52 años y pertenecen a dos familias diferentes (Tabla 8c).

Tabla 8. PACIENTES DNA(+) ECOGRAFIA(+)

FAMILIAS	EDAD (años)	SEXO (V-H)	SINTOMAS	LONGITUD RENAL (cm)
Nº1	14	V	-	RD=14.56 RI=13.38
Nº2 *	25	H	-	RD=14 RI=16
Nº2 *	19	V	H	RD=10.4 RI=14.5
Nº2 *	32	H	P-N	RD=16 RI=13.3
Nº2 *	39	V	P-N	RD=14.2 RI=14.2
Nº9 *	26	H	-	RD=13.3 RI=12.37
Nº9 *	21	H	P-N	RD=11.5 RI=11.5
Nº9 *	24	V	H	RD=15 RI=14.28
Nº9 *	18	V	HTA	RD=10.5 RI=10.5
Nº10	18	H	-	RD=13.2 RI=13.6
Nº4	30	V	DL	RD=15 RI=15

H= Hematuria, N= Nicturia, P=Poliuria, DL=Dolor lumbar, HTA=Hipertensión

*= Distintos miembros de la misma familia

Tabla 8a. PACIENTES DNA(+) ECOGRAFIA SOSPECHOSA

FAMILIA	EDAD (años)	SEXO (V-H)	SINTOMAS	LONGITUD (cm)
Nº3	6	H	-	RD=9.5,1quiste RI=9.4
Nº10*	15	H	-	RD=12** RI=12**
Nº10*	6	V	-	RD=8.3,1quiste RI=9.2
Nº2	10	H	-	RD=9.4 RI=11.7,1quiste
Nº6	6	V	-	RD=8.6,1quiste RI=8.7,1quiste
Nº9*	12	H	H	RD=9.4 RI=9.5,5quistes
Nº9*	5	H	-	RD=7.8,1quiste RI=8

H=Hematuria,*=distintos miembros de la misma familia

**=Dudosos pequeños quistes

Tabla 8b. PACIENTES DNA(+) ECOGRAFIA(-)

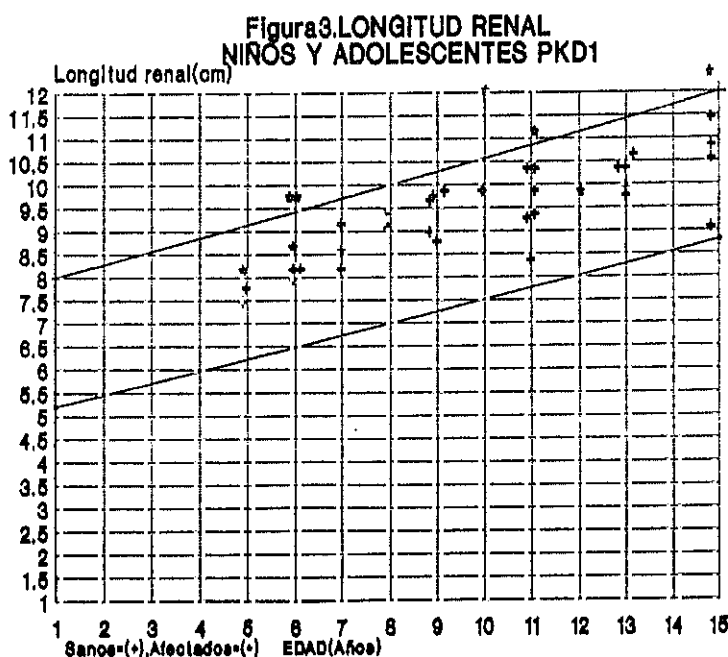
FAMILIA	EDAD (años)	SEXO (V-H)	SINTOMAS	LONGITUD (cm)
Nº1	11	H	-	RD=10.6 RI=10.5
Nº2	8	V	-	RD=7.87 RI=8.77
Nº8*	7	V	-	NR
Nº8*	14	V	-	NR
Nº8*	12	H	-	NR

NR=No realizada

Tabla 8c. PACIENTES DNA(-) ECOGRAFIA SOSPECHOSA

FAMILIA	EDAD (años)	SEXO (V-H)	SINTOMAS	LONGITUD (cm)
Nº2*	10	V	-	RD=9.5,1quiste RI=9.6
Nº2*	7	H	-	RD=8.4 RI=8.8,1quiste
Nº7	52	V	-	RD=10,1quiste RI=11.7

En la (Figura 3), vemos la longitud de los riñones en niños y adolescentes afectados con ecografía normal y sospechosa en el nomograma de Han y Col (98), comparándolas con ecografías de niños y adolescentes sanos de las familias PKD1. De los 9 afectados, en 5 (56 %), la longitud de los riñones está por encima del límite superior de la normalidad.



1.1.2.2. Rentabilidad del estudio Genético y Ecográfico como Diagnóstico Precoz.

Agrupando a las 57 personas de riesgo de las familias PKD1, por edades se observa (Tabla 9):

En la primera década de la vida de 10 pacientes estudiados 6 (60%), eran DNA positivo y ninguno de ellos tenían Ecografía positiva.

En la segunda década de un total de 21 pacientes estudiados, 10 (48%), resultaron DNA positivo y en solo 4 de ellos (40%) la ecografía también fue positiva. A partir de la segunda década de la vida, todos los pacientes de riesgo estudiados DNA positivos tienen una ecografía positiva.

Mediante el estudio se descarta la enfermedad en 34 personas de riesgo, 24 menores de 30 años de edad (Tabla 9).

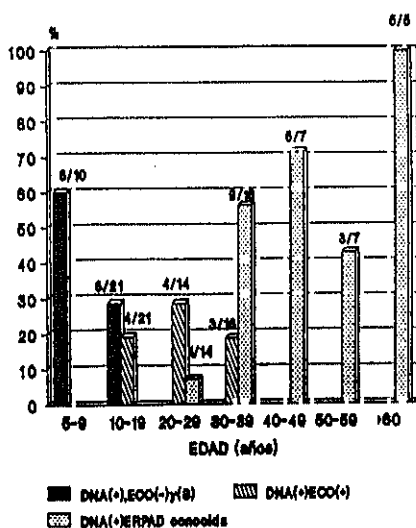
En la (Figura 4), se representa los 46 pacientes con ERPAD, pertenecientes a las familias PKD1 (23 ya conocidos y 23 diagnosticados tras el estudio familiar). Se evalúa el número de pacientes diagnosticados en las distintas décadas de la vida respecto al número total de personas de riesgo estudiadas y el método diagnóstico. Vemos que el análisis genético tiene más rentabilidad que el estudio ecográfico en la primera y segunda década de la vida ya que a partir de la segunda década, todos los pacientes tienen una ecografía positiva.

**Tabla 9. RESULTADOS GENETICO Y ECOGRAFICO
EN PERSONAS DE RIESGO PKD1**

EDAD (años)	Nº de casos	DNA+ Eco+	DNA+ Eco-	DNA+ Eco±	DNA+ Eco±	DNA-DNA+ Eco+	DNA-DNA+ Eco-	DNA-DNA+ Eco±	DNA-DNA- Eco+
5-9	10	0	1	4	1	0	3	1	0
10-19	21	4	1	3	2	0	8	1	2
20-29	13	4	0	0	0	0	9	0	0
30-39	7	3	0	0	0	0	4	0	0
40-49	2	0	0	0	0	0	2	0	0
50-59	4	0	0	0	0	0	3	1	0
TOTAL	67	11	2	7	3	0	29	3	2

ECOGRAFIA ++ No realizada, 8 = Sospechosa

**Figura 4. PACIENTES PKD1
DIAGNOSTICO GENETICO Y ECOGRAFICO**



Porcentaje de pacientes, respecto al nº
total de sujetos estudiados en cada
década de la vida

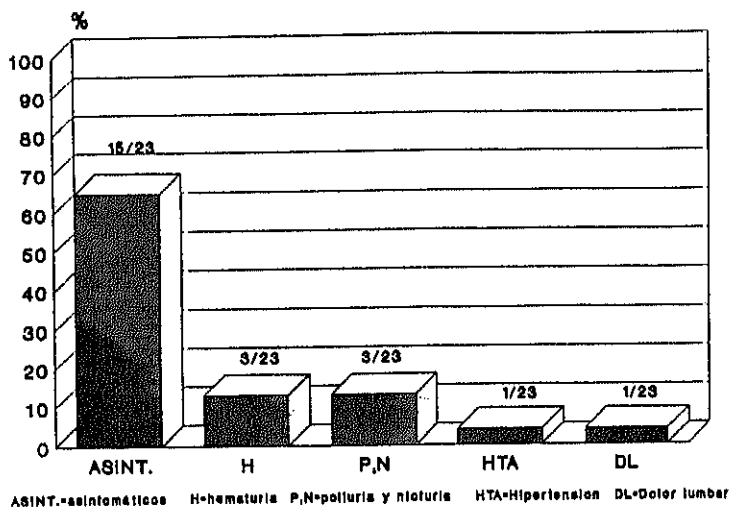
1.2.2.3. Diagnóstico Precoz-Clinica.

Las manifestaciones clinicas de los 23 pacientes diagnosticados tras el estudio familiar, han sido: hematuria en 3(13%), poliuria y nicturia en 3 (13%), hipertensión en 1(4%) y dolor lumbar en 1 paciente (4 %). Asintomáticos en el momento del estudio estaban 16 pacientes (65%) (Figura 5).

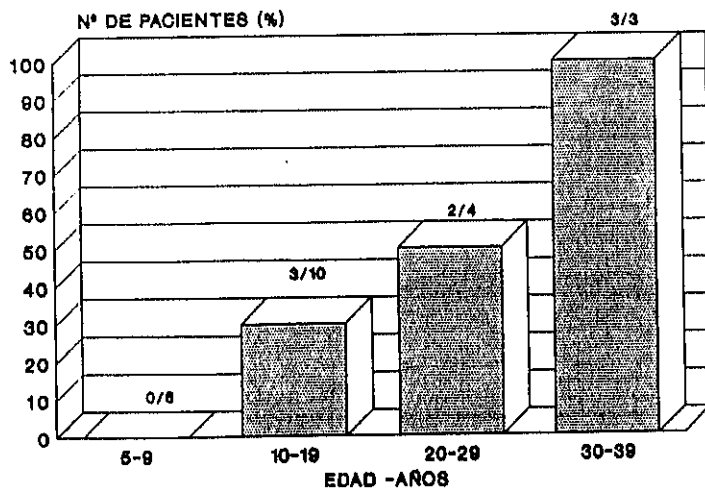
Si se agrupa a los pacientes por edades, en la primera década de la vida ninguno presentaba síntomas clínicos; en la segunda década presentaban síntomas 3 (30%); en la tercera 2 (50%); y en la cuarta 3 pacientes (100%) (Figura 6). Todos los que presentaban síntomas clínicos tienen una Ecografía positiva, excepto uno que con Ecografía sospechosa presentó hematuria.

En los 23 pacientes las cifras de BUN, creatinina e iones eran normales. En el análisis de orina, 5 pacientes tenían proteinuria en el labstix (una o dos cruces) y 1 tenía microhematuria. Si se comparan con los 61 miembros de las familias PKD1 sanos, (34 personas de riesgo y 27 de no riesgo), en estos, 7 tenían proteinuria, 3 microhematuria, y 6 leucocituria; vemos pues que no existen diferencias significativas ni en las alteraciones del sedimento ni en la proteinuria entre los pacientes con ERPAD de las familias PKD1 y los familiares sanos.

**Figura 6. MANIFESTACIONES DE LOS PACIENTES
DIAGNOSTICADOS TRAS EL ESTUDIO FAMILIAR**



**Figura 6. SINTOMAS- EDAD DE APARICION
PACIENTES PKD1**



1.2.3. Comparación del estudio Ecográfico y Genético de las familias estudiadas PKD1 y no-PKD1.

Si se compara el estudio genético y Ecográfico de las 75 personas de las familias PKD1, que presentan ERPA conocido (23 casos) ó alto riesgo (52 casos; en este grupo existían 5 personas más, en las que no se realizó estudio Ecográfico), con las 20 personas de las familias no-PKD1. En la (Tabla 10), se observa que en las familias PKD1 ninguna persona tiene una Ecografía positiva con un estudio genético negativo.

De las 18 personas menores de 30 años que heredan la mutación PKD1, 9 tienen quistes (Ecografía positiva); 2 no tienen quistes y 7 tienen una Ecografía sospechosa.

En las 25 personas mayores de 30 años que heredan la mutación, todos tienen una Ecografía positiva.

En el genotipo no-PKD1, ningún sujeto menor de 30 años tiene quistes y solo uno con 17 años tiene pequeños quistes unilaterales. Los 6 pacientes con Ecografía positiva tienen en el momento del estudio más de 40 años.

**Tabla 10. COMPARACION GENETICA Y ECOGRAFICA
PACIENTES PKD1 Y NO-PKD1**

GENOTIPO PKD1			GENOTIPO no-PKD1		
	<30 AROS	>30 AROS		<30 AROS	>30 AROS
No ERPAD	0	0			
Quistes			Quistes	0	6
ERPAD	9	25			
No ERPAD	20	9			
No-Quistes			No Quistes	6	7
ERPAD	2	0			
No ERPAD	2	1			
Eco-Sospechosa			Sospechosa	1	0
ERPAD	7	0			
No ERPAD	22	10			
NºTotal			NºTotal	ERPAD	6
ERPAD	18	25			

2. ALTERACIONES TUBULARES EN LA ERPAD.

2.1. Manejo Tubular del Sodio y Agua.

El estudio se realizó como exponemos en (III 3.1), expandiendo a los pacientes con salino hipotonico, para el estudio de aclaramientos fraccionales.

Los resultados obtenidos de la suma de los datos de los pacientes con ERPAD y controles sanos los exponemos en la (Tabla 11).

Se observa que en los pacientes está elevada la oferta distal $CH_{20} + C_{Na}$ o $CH_{20} + C_{Cl}$ ($p < 0,01$); lo que significa que existe una disminución de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, y por tanto mayor cantidad de cloruro sódico ($ClNa$) llega al túbulo distal. Ambas fórmulas se pueden utilizar pues los valores son similares ya que no existe bicarbonaturia ni hiperkaliuria en los pacientes, que obligarian a pérdidas de sodio con la consiguiente disminución de Sodio disponible para la formación de agua libre.

El porcentaje de filtrado que se reabsorbe a nivel del túbulo distal, estimado por las formulas: $CH_{20} / CH_{20} + C_{Na} \times 100, \%$ ó $CH_{20} / CH_{20} + C_{Cl} \times 100, \%$ es igual en los pacientes que en los sujetos controles.

Si se compara los valores obtenidos de los pacientes con ERPAD normotensos e hipertensos, respecto a los controles (Tabla 11a), se observa que el $CH_{20} + C_{Na}$, que estima el sodio que llega al túbulo distal, está

aumentado en los pacientes, tanto hipertensos como normotensos ($p < 0,05$), indicándonos un defecto en la reabsorción proximal en ambos grupos. El porcentaje de filtrado que se reabsorbe a nivel del túbulo distal es similar en ambos grupos sin diferencias significativas con respecto a los controles.

La reabsorción a nivel distal se analiza mejor en las (Figuras 7a y 7b), donde vemos que los pacientes y controles tienen valores altos del sodio que llega a segmentos distales de la nefrona, acompañándose de aumento de reabsorción de sodio a ese nivel en terminos absolutos (Ca^{2+}), ($r = 0,58804, p < 0,05$) y ($r = 0,93344, p < 0,01$) respectivamente, pero el porcentaje de reabsorción de sodio a nivel del túbulo distal es normal en pacientes y controles.

Tabla 11. MANEJO TUBULAR DEL SODIO Y AGUA
Suma de los datos en el periodo de máxima
expansión (máximo aclaramiento de H₂O libre)

	ERPAD (N=18)	SANOS (N=10)	P
Osmo, mOsm/Kg	45.2±19.3	61.3±24.3	<0.1
V, ml/dl FG	17.1±2.5	13.8±3.2	<0.01
C _{0Na} , ml/dl FG	2.7±1.3	3.07±1.5	NS
C ₂₁₀ , ml/dl FG	13.7±3.6	10.8±2.9	<0.05
C _{Na} , ml/dl FG	2.3±1.2	1.7±1.4	NS
C _I , ml/dl FG	17.3±6.1	14.9±7.2	NS
C _{Cl} , ml/dl FG	2.6±1.2	2.09±1.89	NS
C ₂₁₀ +C _{Na} , ml/dl FG	16.7±2.8	12.5±3.7	<0.01
C ₂₁₀ +C _{Cl} , ml/dl FG	17.01±2.7	12.8±3.8	<0.01
C ₂₁₀ /C ₂₁₀ +C _{Na} ×100%	86.1±5.9	86.8±8.2	NS
C ₂₁₀ /C ₂₁₀ +C _{Cl} ×100%	84.5	85.9±11.5	NS
C _{Cl} , ml/min/1.73m ²	103.3±25.4	102.4±23.3	NS

NS=no significativo

Tabla 11a. VALORES OBTENIDOS EN PACIENTES CON ERPAD
NORMOTENSOS HIPERTENSOS

	HTA N=10	NORMO- TENSOS N=8	SANOS N=10	HTA vs SANOS	NORMO TA vs SANOS
Osm o	61.8±19.7	37±16	61.3±24.3	NS	*
V	17 ±2.3	17.2±2.9	13.8±3.2	*	*
C ₀₂₀	3.1±1.5	2.2±0.9	3.07±1.5	NS	NS
C ₈₁₀	12.8±3.9	14.9±3	10.8±2.9	NS	**
C _{Na}	2±1.2	1.9±1.2	1.78±1.4	NS	NS
C ₈₂₀ +C _{Na}	16.7±2.7	16.6±3.2	12.5±3.7	*	*
$\frac{C_{820}}{C_{820}+C_{Na}} \times 100\%$	84.5±5.9	89.7±3.5	85.9±11.5	NS	NS

* p<0.05 ; ** p<0.01

FIGURA.7a RELACION C-H2O VS CH2O+NA

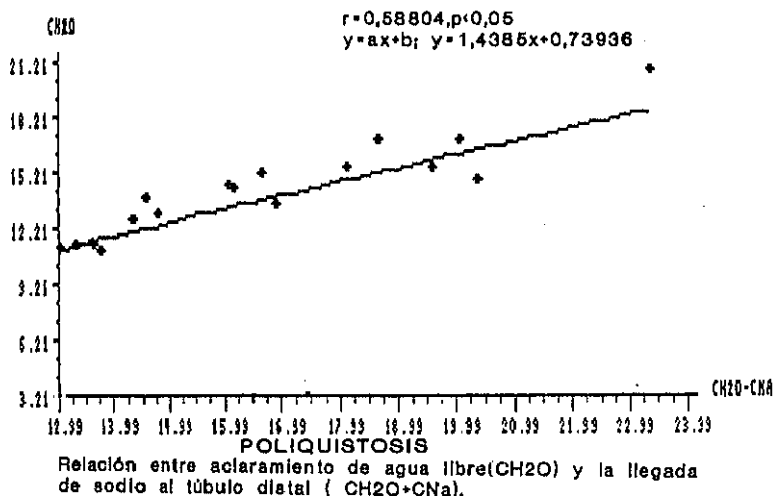
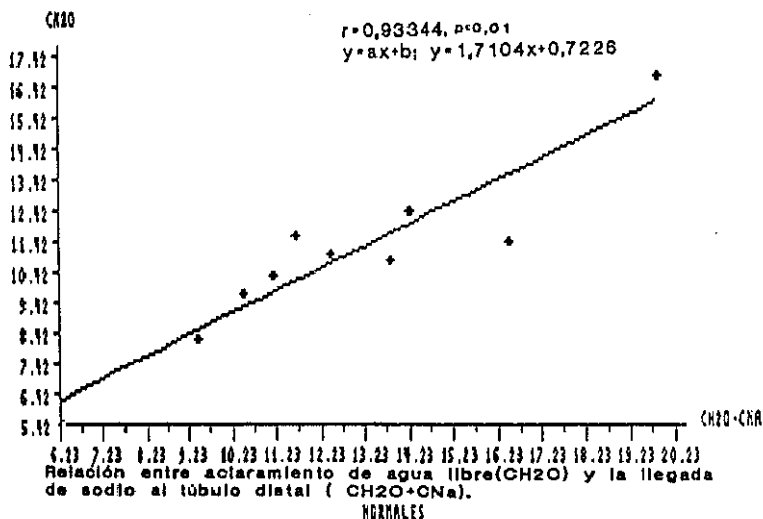


FIGURA.7b RELACION C-H2O VS CH2O+NA



2.2. Capacidad de Concentración Urinaria.

En 20 pacientes con ERPAD, medimos la capacidad de concentración urinaria basal y tras pitresin subcutáneo y los comparamos con 19 sujetos controles, como se especificó en (III 3.2).

Si se examina la (Tabla 12), tras 13 horas de privación acuosa (Osm0), la osmolaridad es significativamente más baja ($p < 0,001$) en la ERPAD, respecto a los controles. Los mismos resultados se obtienen tras 14 y 15 horas de privación (Osm1 y Osm2) y administración de pitresin ($p < 0,001$).

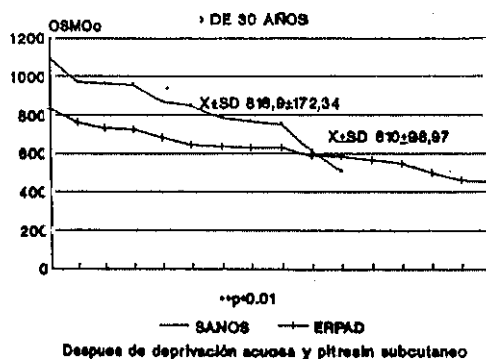
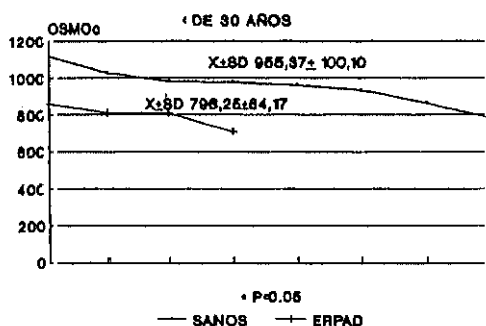
En ambos grupos la Osmolaridad tras el pitresin subcutáneo aumenta pero no significativamente. Si se estudia la capacidad máxima de concentración urinaria, después de 14 horas de privación acuosa y pitresin subcutáneo en los pacientes y controles mayores y menores de 30 años (Figuras 8), se advierte que siempre la osmolaridad es significativamente más baja en los pacientes ($610 \pm 98,97$ vs $816,9 \pm 172,34$; $p < 0,01$ > 30 años) y ($796,25 \pm 64,17$ vs $955,37 \pm 100,10$; $p < 0,05$ < de 30 años de edad).

Tabla 12. CAPACIDAD DE CONCENTRACION
EN ERPAD Y CONTROLES SANOS

OSMOLARIDAD	ERPAD (n=20) X±SD	CONTROLES (n=19) X±SD	ERPAD vs CONTROLES p
Osmo	650,46±125,52	656±193,27	***
Osm1	667,16±122,44	683±164,52	***
Osm2	683,8±132,12	908±166,08	***

*** p<0,001

Figuras 8. CAPACIDAD DE CONCENTRACION
POR EDADES



2.3. Medida del pH Urinario.

El pH de la primera orina de la mañana se midió en los 20 pacientes; el valor medio fue de $5,63 \pm 0,38$. El pH en sangre y el bicarbonato plasmático se midió simultáneamente siendo los valores de $7,37 \pm 0,04$ y $27,18 \pm 6,83$ respectivamente. Tras la administración de furosemida oral el pH en orina bajó a las cifras consideradas como normales ($< 5'3$), siendo la media en los pacientes estudiados de $4,94 \pm 0,38$ (Figura 9).

2.4. Determinación de Microalbuminuria.

En los 20 pacientes medimos la excrección de microalbumina en diuresis de 24 horas, que mide la excrección de más de 30 mgr. de albumina por día, 9 pacientes eran normotensos y 11 hipertensos. Se compararon con 29 controles sanos sin proteinuria en el labtix ni cuantificada. La media de los valores obtenidos en los pacientes fue de $29,94 \pm 19,65$ ug/ml y en los controles de $6,23 \pm 3,74$ ug/ml ($p < 0'001$). Si se analiza los pacientes con ERPAD normotensos e hipertensos, los segundos tenían unos valores de $34,57 \pm 20,26$ ug/ml, y los normotensos de $24,27 \pm 18,39$ ug/ml, cifras ligeramente superiores en los hipertensos, pero no significativas (Figura 10).

Figura 9. TEST DE ACIDIFICACION
PACIENTES CON ERPAD

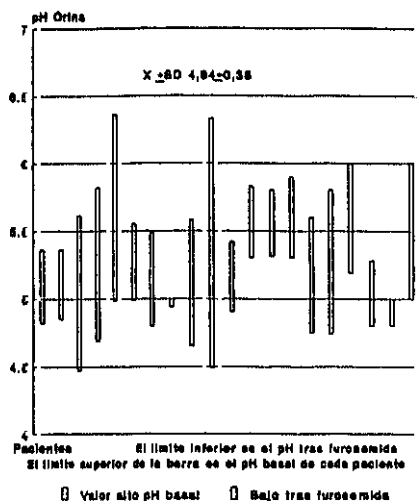
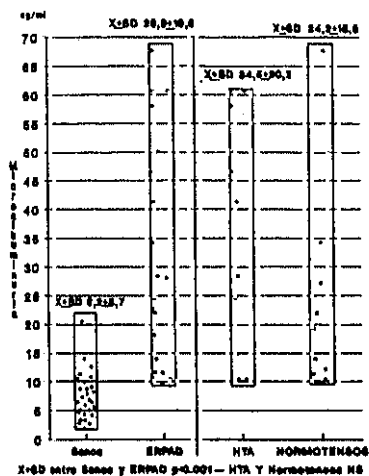


Figura 10. MICROALBUMINURIA EN LA ERPAD



3. SEGUIMIENTO CLINICO. ESTUDIO RETROSPECTIVO.

La ERPAD, se caracteriza por ser variable en la forma de presentación, en las manifestaciones clínicas, en la evolución y en la expresión fenotípica. Con los últimos avances más de un gen parece estar implicado en el desarrollo de todas las manifestaciones.

Se estudió retrospectivamente la clínica y la evolución de 62 pacientes diagnosticados de ERPAD, durante un periodo de 9 años y no se incluyeron en el estudio los 23 pacientes pertenecientes a familias PKD1 diagnosticados tras el estudio familiar (IV.1.2.2).

De los 62 pacientes, 32 (52%) participaron en el estudio familiar (III.2.1), de estos, 23 son PKD1 (mutación en el brazo corto del cromosoma 16), 6 son no-PKD1 (no localizada) y 3 pacientes, pertenecen a familias no catalogables bajo el punto de vista genético (Tabla 6). No se estudiaron 30 pacientes, 21 por las razones expuestas en la Tabla 1; los 9 pacientes restantes no se estudiaron, 6 casos por producirse el exitus, (4 estando en hemodiálisis) y los otros 3 por perderse de nuestro control uno al trasplantarse en otro centro.

3.1. Aspectos Generales de la Población Estudiada.

Los 62 pacientes son 27 varones y 35 mujeres. La edad de los primeros síntomas fue $41,85 \pm 11,26$ en los

varones y $33,28 \pm 11,18$ en las mujeres ($p < 0,01$). La edad del primer estudio y diagnóstico en la sección de Nefrología fue de $48,22 \pm 12,07$ en los varones y $45,74 \pm 13,49$ en las mujeres. Los años de evolución de la enfermedad desde los primeros síntomas era de $10,73 \pm 7,54$ en los varones y $15,75 \pm 2,36$ en las mujeres ($p < 0,1$). Se ha seguido a los pacientes durante un periodo de 6 meses a 9 años, con una media de $5,30 \pm 5,19$ años para los varones y $3,36 \pm 2,22$ años para las mujeres. En la (Figura 11), se muestra la edad y el sexo de los 62 pacientes en el momento del diagnóstico.

Se diagnosticaron por síntomas clínicos 53 pacientes (85%), por estudio familiar y síntomas 7 (11%), y por estudio familiar aislado 2 (3%). Treinta y tres pacientes (53%) referían antecedentes familiares conocidos de ERPAD, el resto, 29 (47%) no tenían antecedentes conocidos (Figura 12).

Figura 11. EDAD Y SEXO
DE LOS 62 PACIENTES CON ERPAD

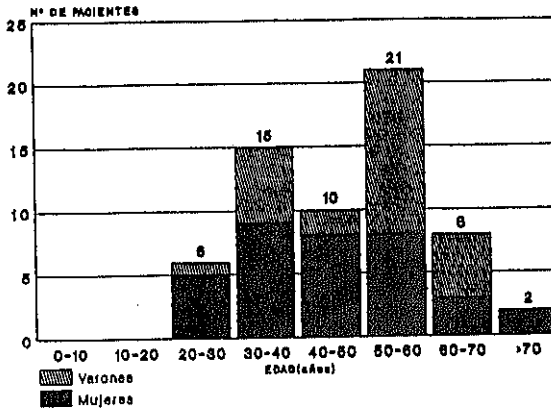
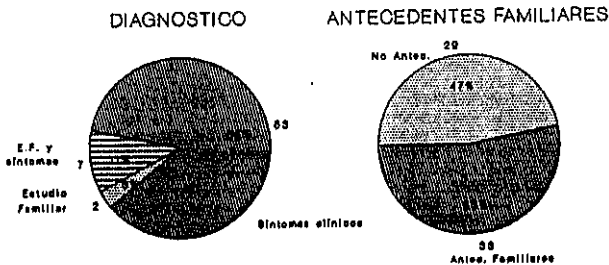


Figura 12. ESTUDIO DE LOS 62
PACIENTES CON ERPAD



3.2. Función Renal.

Cuando los pacientes fueron vistos por primera vez y diagnosticados de ERPAD: 25(40%), (5 varones y 20 mujeres) tenían función renal normal; 12 (19%)(4 varones y 8 mujeres) tenían insuficiencia renal crónica moderada; y 25(40%)(18 varones y 7 mujeres) tenían insuficiencia renal crónica avanzada. Estos datos se recogen en la (Tabla 13).

La incidencia de varones con insuficiencia renal crónica avanzada al comienzo del estudio era superior a las mujeres (67% de 27 varones y 20% de 35 mujeres; $p < 0,001$); con una media de edad sin diferencia significativa ($52,05 \pm 8,36$ y $58 \pm 14,60$ años). La incidencia de mujeres con función renal normal e insuficiencia renal crónica moderada es superior a los varones (80 % de 35 mujeres y 33 % de 27 varones; $p < 0,001$), con una media de edad sin diferencia significativa.

Tabla 13. EDAD SEXO Y FUNCION RENAL AL INICIO DEL ESTUDIO

	FRN n=26	IRC Moderada n=12	IRC Avanzada n=26	TOTAL n=62
Edad X \pm SD	36,8 \pm 10,1	55,8 \pm 6,6	53,7 \pm 10,6	47,3 \pm 13,1
Varones/Mujeres	5/20 ^a	4/8 ^a	^b 18/7	27/35
Varones/X \pm SD	30,8 \pm 4,4	59 \pm 4,6	52 \pm 6,3	49,1 \pm 11,7
Mujeres/X \pm SD	38,4 \pm 10,6	54,2 \pm 6,7	56 \pm 14,6	47,3 \pm 13,1

a=p<0,001 con respecto a varones

b=p<0,001 respecto a mujeres

FRN=función renal normal; IRC=1,5mg%; IRC Moderada=crea1,3-3; Avanzada= crea>3mg%

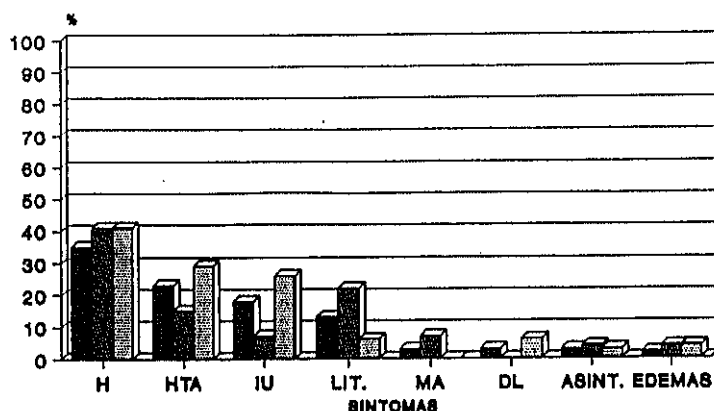
3.3. Manifestaciones Clínicas Iniciales.

Las manifestaciones iniciales de la enfermedad en los 27 varones y 35 mujeres se representan en la (Figura 13). Como manifestación aislada, la más frecuente era la hematuria que apareció en 22 pacientes (35%), seguida de hipertensión arterial en 14 pacientes (23 %).

La hipertensión arterial aislada o asociada a otros síntomas, fue la alteración más frecuente y se presentó al inicio del estudio en un total de 31 pacientes (50%); en 6 mujeres se manifestó durante el embarazo.

La incidencia de las manifestaciones clínicas, no presentaron diferencias significativas por razón de sexo.

**Figura13.MANIFESTACIONES INICIALES
EN PACIENTES CON ERPAD**



■ N°TOTAL 62 ▨ VARONES 27 ▩ HEMBRAS 36

H=Hematuria, HTA=Hipertensión, IU=Infección urinaria LIT.=Litiasis, MA=Masa abdominal, DL=Dolor lumbar
ASINT.=Asintomática.

3.4. Manifestaciones Clínicas en la Evolución.

Durante un periodo superior a un año se analizaron 45 pacientes, 14 varones y 33 mujeres (17 pacientes comenzaron hemodiálisis en los primeros meses después del diagnóstico).

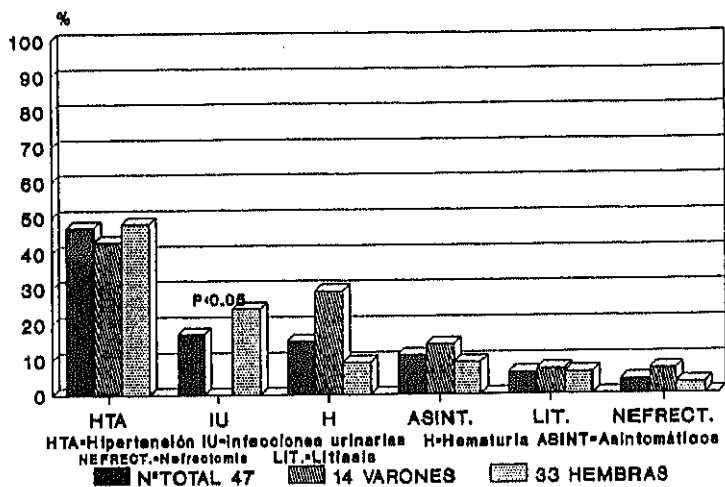
Las manifestaciones clínicas que presentaron fueron, hipertensión arterial aislada en 22 casos (47%), seguida de infecciones urinarias en 8 (17%). En la (Figura 14) se describen.

La hipertensión de forma aislada o acompañada con otros síntomas fue también la manifestación más frecuente en la evolución y se diagnosticó en un total de 28 pacientes (60 %).

Las infecciones urinarias fue la única manifestación que mostró diferencia significativa entre sexos ($p < 0,05$).

De los 62 pacientes, 21 (39%) desarrollaron insuficiencia renal crónica terminal comenzando hemodiálisis (63 % de 27 varones y 12 % de 33 mujeres; $p < 0,001$). La edad media al comienzo de hemodiálisis, no mostraba diferencias significativas entre varones y mujeres (51 y 47,5 años respectivamente). De los 21 pacientes que comenzaron hemodiálisis, 13 (62%) eran hipertensos y 8 (38%) normotensos.

Figura 14. MANIFESTACIONES EN LA EVOLUCION



3.5. Manifestaciones en otros Organos.

Los quistes hepáticos ha sido la manifestación más frecuente. Se diagnosticó en 12 varones (44%) y en 13 mujeres(37%).

Como ya se puso de manifiesto, no se realizó ningún estudio protocolizado para buscar las diversas alteraciones descritas.

En algunos pacientes se diagnosticaron más de una alteración, que se describen en la (Tabla 14).

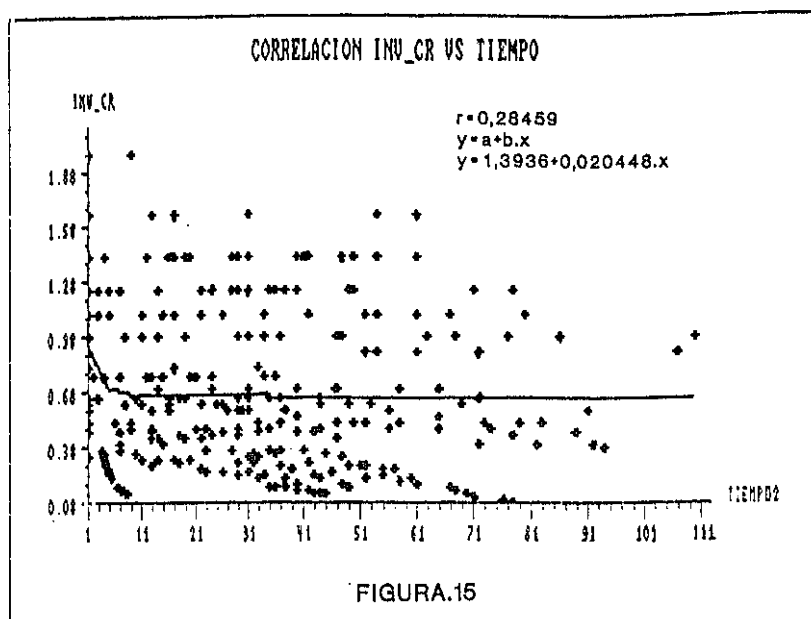
**Tabla14.MANIFESTACIONES DE LA ERPAD
EN OTROS ORGANOS**

MANIFESTACIONES	VARONES N=27	MUJERES N=35
AISLADAS:		
Quistes Hepáticos(QH)	12(44%)	13(37%)
Hernia de Hiato(HH)	1(4%)	-
Divertículos en Colon(DC)	2(7%)	-
ASOCIADAS:		
QH+Aneurisma de Aorta	1(4%)	-
QH+DC	-	2(6%)
QH+HH+DC	-	1(3%)
NºTOTAL	16(59%)	16(46%)

3.6. Seguimiento de la Función Renal.

De los 62 pacientes, 25 fueron seguidos durante un periodo superior a 3 años, todos con creatinina al inicio del estudio menor de 3 mgr %, 16 (64 %) con función renal normal y 9 (36%) con insuficiencia renal crónica moderada. De los 25 pacientes, 7 (28%) presentaron infecciones urinaria de repetición, 4 (16%) tenían un único riñón (el otro se había nefrectomizado por complicaciones), 16(64%) tenían cifras de microalbuminuria mayor de 20 ug/ml, y 20 (80%) eran hipertensos.

En estos pacientes intentamos correlacionar el inverso de la creatinina con el tiempo de evolución, buscando la mejor curva de ajuste, siendo el coeficiente de correlación $r=0,28459$ (Figura 15).



También se analizó diferentes subgrupos en base a las complicaciones aparecidas, y que podrían condicionar distinto pronóstico, se encontró que tampoco existen en estos estudios, una correlación significativa entre el inverso de la creatinina y el tiempo de evolución.

Los grupos estudiados se realizaron en base a:

- Presencia ó ausencia de hipertensión arterial sistólica y diastólica.
- Presencia ó ausencia de infecciones urinarias.
- Presencia ó ausencia de nefrectomía de un riñón.
- Cifras de microalbuminuria superior ó inferior a 40 ug/ml.

En la (Tabla 15), se recogen los resultados obtenidos .

Tabla 15.-Correlación $1/Cr_e$ en relación al tiempo de evolución y posibles factores condicionantes

Correlación	Factores	r
$1/Cr_e - T_0$	TA sistólica >150	0,331
$1/Cr_e - T_0$	TA sistólica <150	0,383
$1/Cr_e - T_0$	TA diastólica >90	0,292
$1/Cr_e - T_0$	TA diastólica <90	0,162
$1/Cr_e - T_0$	Infección urinaria (IU)	0,226
$1/Cr_e - T_0$	No IU	0,298
$1/Cr_e - T_0$	Nefrectomía si	0,352
$1/Cr_e - T_0$	Nefrectomía no	0,287
$1/Cr_e - T_0$	Microalbuminuria >40 ug/ml	0,608
$1/Cr_e - T_0$	Microalbuminuria <40 ug/ml	0,280

La mejor correlación se encontró cuando las cifras de microalbuminuria era superior a 40ug/ml ($r = 0,60869$) cuando las cifras eran inferior a 40 ug/ml ($r = 0,28017$) (Figura 16a y 16b).

Aunque como se ha señalado, no se encontró un deterioro lineal de la función renal a lo largo del tiempo ni tampoco se pudo determinar factores que impliquen un peor pronóstico, hay que señalar que el estudio esta limitado por el escaso número de pacientes que se pudieron incluir.

RECIPROCA INV_CR VS TIEMPO/MICROALB > 40

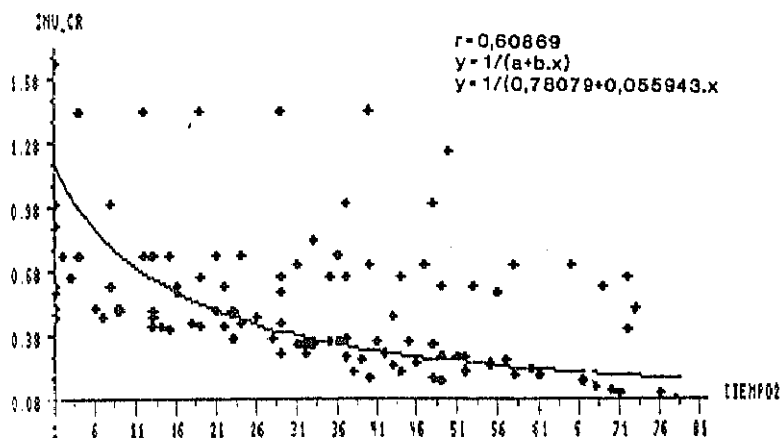


FIGURA.16a

LINEAL INV_CR VS TIEMPO/MICROALB 140

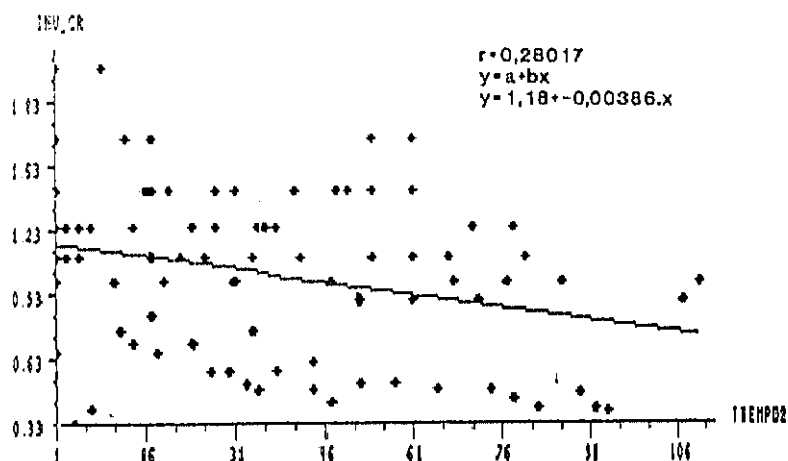


FIGURA.16b

V. DISCUSSION

1. DIAGNOSTICO PRECOZ EN LA ERPAD.

La ERPAD es una enfermedad multiorgánica con un patrón de herencia autosómica dominante (1), y constituye la enfermedad renal hereditaria más frecuente. En España representa el 10,4% de los pacientes adultos en programa de tratamiento sustitutivo (108). La afectación renal junto con los aneurismas cerebrales son responsable de la mayor morbilidad y mortalidad.

Hasta ahora el único medio de diagnóstico precoz de la ERPAD, era la demostración de múltiples quistes distribuidos en corteza y médula, a través de imágenes radiológicas: urografía, nefrotomografía, ecografía, etc., junto con una historia familiar, ya que las manifestaciones clínicas ocurren, generalmente, en la tercera y cuarta década de la vida.

El estudio ecográfico no es totalmente confirmativo hasta la tercera década, pues antes existe la posibilidad de portar la mutación y tener una ecografía negativa (35). A veces en la práctica clínica, se observa que no existe la suficiente información sobre el carácter hereditario de esta patología, y los primeros síntomas no son atribuidos a la ERPAD, llegando el paciente a nuestras manos en estadios de insuficiencia renal crónica terminal; esta situación no debería ocurrir en una enfermedad hereditaria, donde se impone

un consejo genético en los pacientes afectados, aunque el conocimiento de la ERPAD, no parece influir en los planes reproductivos de algunas poblaciones encuestadas (109,110). No obstante, el consejo genético de pacientes y familias tiene un papel decisivo en el control de esta enfermedad (111), pues incluye una decisión reproductiva responsable así como el diagnóstico precoz de los pacientes afectados, que va a permitir un mejor control y seguimiento de las complicaciones que pueden aparecer (hipertensión arterial, infecciones urinarias, etc).

1.1. Actitud de nuestros Pacientes con ERPAD e Individuos de Riesgo ante el Estudio.

Para el estudio familiar genético y ecográfico, acudieron los familiares del 60% de los pacientes a los que se les propuso participar en el estudio.

La actitud que movía a los pacientes con ERPAD conocida y a los individuos de riesgo a realizarse el estudio era principalmente, saber si habían heredado el gen sus hijos y tener un diagnóstico precoz para tratar posibles complicaciones, no interesándose por otros aspectos de la enfermedad, hecho que coincide con datos de otras poblaciones analizadas (109,110).

En nuestros pacientes en edad fértil, 50% no querían tener más hijos, todos tenían un promedio de 2-3 hijos por pareja; una sola paciente quería tener más hijos

(5%), el resto con y sin hijos (45%), no se definieron a cerca del tema. Se deduce que al ser una enfermedad donde una de las manifestaciones más grave, como es el desarrollo de insuficiencia renal crónica ocurre, generalmente, en épocas tardías, quinta y sexta década de la vida, las personas afectas más jóvenes no vivencian la enfermedad con especial gravedad como para decidir no tener descendencia.

1.2. Diagnóstico Precoz Genético-Ecográfico y Clínico.

Ventajas e Inconvenientes.

Mediante estudios radiológicos realizados en sujetos con antecedentes de ERPAD en los padres, diversos autores han diagnosticado de ERPAD a individuos de forma precoz, algunos asintomáticos, generalmente en la primera y segunda década de la vida. Así tenemos en el estudio de Gabow y Col (56), que incluye 59 niños por debajo de 12 años, 16 tenían la enfermedad, y 10 eran considerados como sospechosos; Hogewind y Col (112), en un screening por ultrasonido, en 20 individuos (entre 11 y 20 años), tres eran positivos; ellos concluyen que entre 10 y 20 años se identificarán un 15% de los casos; Rosenfield y Col (113), mediante estudio con ultrasonografía y nefrotomografía, detectan quistes renales en 14 de 37 casos asintomáticos con edades comprendidas entre 18 meses y 32 años, 12 bilaterales y 2 unilaterales; Walker y Col (114), diagnosticaron 11

casos positivos en 22 niños estudiados, en edades entre 5 y 17 años por estudio ultrasónico, nefrotomografías y pielografías; Sedman y Col (9) en 14 niños con ecografía sospechosa, confirman ERPAD en 10 por estudios ultrasónicos repetidos, lo que representa un 71% de los pacientes valorados; Gagnadoux y Col (115), en el periodo entre 1962-1987, diagnosticaron 7 niños de edades comprendidas entre 3 y 14 años asintomáticos con quistes bilaterales.

Taitz y Col (10), de 22 niños de padres con ERPAD diagnostican, mediante ecografía 6 casos asintomáticos con las siguientes edades: 1, 2, 5, 8, 13 y 14 años.

En edades tempranas la clínica es rara salvo en casos de diagnóstico perinatal (5,6,7). En la serie de Gagnadoux y Col (115), presentan clínica 10 niños entre 2 y 15 años, (3 menores de 2 años); la clínica de estos pacientes era: hematuria en tres, HTA en tres, dolor abdominal en tres y palpación de una masa abdominal en uno; Sedman y Col (9) de 154 pacientes por debajo de 18 años, 7 presentan síntomas (30%) como: HTA, proteinuria, hematuria y aumento progresivo de perímetro abdominal.

Actualmente, con el descubrimiento por Reeders y Col (44) de que la ERPAD se encuentra ligada al locus alfa globina en el brazo corto del cromosoma 16 (Locus PKD1), podemos hacer un estudio familiar genético, mediante análisis de polimorfismos y de esta forma se

diagnosticará los individuos de riesgo afectados, de una forma precoz y con mayor precisión. Además, podemos ver la proporción de familias PKD1 en las poblaciones estudiadas, ya que aproximadamente un 5-10 % de familias con ERPAD no tienen esta mutación (52,53,54). Por esta razón la información del pedigree es fundamental para demostrar que la enfermedad esta ligada al brazo corto del cromosoma 16(locus PKD1), como hemos visto en (III.2.2).

En este estudio, tras el análisis genético y ecográfico de las 18 familias, se han diagnosticado 13 (Familias Nº1:Nº13 ligadas al locus PKD1)(72%). De los 57 individuos de riesgo de estas familias, diagnosticamos 23 pacientes (40%), de ERPAD no conocidos hasta el estudio; dos, de ellos uno en la primera y otro en la segunda década de la vida, portaban el haplotipo ligado a la enfermedad con ecografía negativa. Se confirma que 7 ecografías sospechosas de pacientes en la primera y segunda década de la vida, están en relación con la enfermedad, es decir, un 78% de los individuos de riesgo que presentan quistes en estas edades, portaban el gen de la enfermedad. En 2 niños (22%) con ecografía sospechosa, descartamos que los quistes estén en relación con ERPAD.

Los quistes simples son frecuentes en personas adultas; se ha estimado que más del 50% de personas mayores de 50 años, tienen quistes simples (118); no

obstante, los quistes simples pueden aparecer en jóvenes, pero es más infrecuente (117,118,119,120). También se puede interpretar la ecografía como pequeños quistes y ser áreas sonolucientes en las pirámides medulares característico del riñón de la infancia (97), pero, según se observa en nuestro estudio y por lo referido por otros autores (9), la presencia de algún quiste en un niño de riesgo, indica el defecto genético en la mayorías de casos.

En la Ecografía se objetivó que un 56% de los niños y adolescentes portadores de la mutación PKD1, los riñones tienen un tamaño por encima del límite alto de la normalidad, con algún quiste si los comparamos con niños y adolescentes no afectados.

Los 11 pacientes diagnosticados tras el estudio familiar con ecográfica positiva, 9 (82 %) tienen los riñones aumentados de tamaño, solo 2 pacientes (18 %) tienen los riñones de tamaño normal. Se deduce por tanto, que lo más frecuente es el aumento del tamaño renal, desde el comienzo de la expresividad de la enfermedad.

Otro aspecto de gran interés tras el estudio genético es que se descarta la enfermedad en 34 personas de riesgo, 24 en las tres primeras décadas de la vida, edades en que se puede portar la mutación a pesar de un estudio ecográfico negativo (35).

El diagnóstico precoz de la ERPAD, por síntomas clínicos es poco frecuente. De los 23 pacientes diagnosticados tras el estudio familiar, 8 (35%) presentaban síntomas clínicos que no habían sido atribuidos a la enfermedad. El diagnóstico precoz en algunos casos puede ser de gran importancia, para poder tratar algunas complicaciones como la hipertensión arterial o las infecciones urinarias y reducir la morbilidad (121,122).

De nuestros resultados concluimos, que el estudio genético como diagnóstico precoz en familias PKD1 informativas bajo el punto de vista genético, tiene más sensibilidad que el estudio ecográfico sobre todo en la primera y segunda década de la vida, hecho constatado por otros autores (121,49), ya que podemos diagnosticar personas antes que desarrollen quistes renales y síntomas clínicos. En los pacientes con ecografía sospechosa, se confirmara o descartara que los quistes estén en relación con la ERPAD.

Bajo el punto de vista clínico, se atribuirán síntomas ya evidentes a esta patología, y de esta forma se hará un seguimiento clínico a largo plazo.

También es importante descartar la enfermedad en un grupo de personas de riesgo menores de 30 años donde la ecografía negativa no tiene una fiabilidad absoluta, eludiendo el stress que supone el riesgo de padecer una enfermedad hereditaria.

Se podrá hacer un consejo genético con certeza en edades reproductivas y contemplar la donación de órganos en familiares de los pacientes afectos.

Un tema de interés con el diagnóstico precoz es tener un seguimiento de estos pacientes y saber si existe una tendencia en determinadas familias o individuos a manifestarse precozmente, y si los síntomas iniciales tienen un efecto adverso en la evolución de la enfermedad. Recientemente Cole y Col (123) han comprobado estabilidad de la función renal en $31,9 \pm 15$ meses de seguimiento en niños en los que los primeros síntomas aparecen en los primeros años de la vida.

En nuestro estudio los síntomas más precoces lo presentan 3 de 10 pacientes (30 %) diagnosticados en la segunda década de la vida, pertenecientes a dos familias (Familia nº 2 y Familia nº 9). En la nº 2 un paciente comenzó hemodiálisis a los 44 años de edad, y en la nº 9 dos pacientes comenzaron hemodiálisis, a la edad de 39 años y 55 años respectivamente. Desde el estudio por Dalgaard (1), donde encuentra que la edad del desarrollo de insuficiencia renal era similar en miembros de la misma familia, no se ha estudiado más a cerca del tema.

Taitz y Col (10), han sugerido la hipótesis que una interacción entre la mutación de la ERPAD y de la ERPAR (Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Recesiva), es

responsable de las manifestaciones precoces; Kääsiäinen (124), observa dentro de una familia con 4 miembros con manifestaciones tempranas, dos padres diferentes sanos y la misma madre afectada, lo que hace poco probable que la contribución genética del padre no afectado puede ser responsable de las manifestaciones precoces. En el estudio de Sedman y Col (9), en 4 pacientes en los que los síntomas aparecen antes del año de edad, el pronóstico es malo y los padres con ERPAD tienen función renal normal; por tanto, el patrón de la enfermedad no es el mismo dentro de una misma familia. En las familias analizadas en nuestro estudio con más de un miembro afectado vemos distinto patrón evolutivo.

Se ha sugerido que distinta mutación en el mismo gen, o en diferentes genes, junto con otros factores que influyen la expresión de los genes, podían ser responsables de la expresión clínica evolutiva tan dispar que se produce.

En el análisis genético de las familias PKD1 estudiadas no existe una asociación significativa con un determinado haplotipo, lo que sugiere que no hay desequilibrio de ligamiento y que han ocurrido diferentes mutaciones.

Analizando las ventajas que presenta el estudio precoz de estos pacientes en cuanto al diagnóstico y seguimiento, también se origina un problema ético y social, ¿está indicado el diagnóstico en personas

asintomáticas por debajo de 18 años de edad?, teniendo en cuenta que, no podemos hacer actualmente nada para evitar el desarrollo y el crecimiento de los quistes. Las últimas tendencias es no hacer ningún tipo de estudio en estas edades si permanecen asintomáticos (125,126,127). Pero, nuestra experiencia, es que los individuos jóvenes estudiados, tienen gran importancia cuanto a verificación de hipótesis en el estudio genético, y desde el punto de vista clínico su diagnóstico tiene gran interés por el seguimiento a largo plazo.

Por otra parte, si se demuestra que con un control de la tensión arterial y una restricción de proteínas en la dieta, se enlentece la progresión a la insuficiencia renal crónica, se justificaría el estudio en individuos asintomáticos.

Nuestra actitud, con los pacientes de familias PKD1 menores de 18 años afectados asintomáticos en el momento del estudio es: informar a los padres, realizar un estudio ecográfico a partir de los 18 años de edad para tener evidencia de la expresión fenotípica más importante del gen, y entonces informar al paciente del padecimiento de la enfermedad, de las características hereditarias-clínicas y realizar un seguimiento anual con control de tensión arterial y función renal, que son las alteraciones que pueden tener mayor relieve en

cuanto al pronóstico.

El estudio genético tiene sus limitaciones por el bajo grado de información de las familias (42), y esto puede ocurrir:

- En familias con pocos miembros afectados, con edades en que la enfermedad todavía no se ha manifestado y por lo tanto, no tenemos otras ayudas diagnósticas como el estudio ecográfico.
- Cuando existe homocigosis en el individuo afectado, que nos impida detectar posibles recombinaciones que pudieran ocasionar diagnósticos erróneos.
- La heterogeneidad genética actualmente es otra limitación en el diagnóstico genético, que aparece en diferentes familias estudiadas (52,53,54,121). Esta otra mutación denominada no-PKD1, se ha asociado al brazo corto del cromosoma 2 (54), pero, nuestras familias no-PKD1, no presentan ligamiento al cromosoma 2 (brazo corto), este resultado también ha sido encontrado en otras dos familias españolas y otras dos europeas (resultados no publicados). Esto indicaría que las familias no-PKD1 pueden ser genéticamente heterogéneas.

En estas familias parece que los quistes aparecen más tardíamente y por tanto la evolución es más lenta (121). En nuestras 2 familias no-PKD1, 6 miembros por encima de 40 años tiene ERPAD, con diferente grado de afectación renal.

Actualmente, en estas familias no podemos hacer un

diagnóstico precoz ni descartar la enfermedad en ningún paciente. Por ser pocas las personas claramente afectadas, no se pueden establecer conclusiones, respecto si el comportamiento clínico es igual o diferente a los pacientes PKD1.

2. ALTERACIONES TUBULARES EN LA ERPAD.

Sin duda, la gravedad de la ERPAD viene dada por la afectación renal. En el estudio de Carone (66), demuestra que en animales tratados con Difeniltiazol (DPT) el fallo renal no parece atribuirse a lesión vascular o glomerular estructuras que aparecen normales a la luz del microscopio electrónico; la pérdida de función renal parece estar en relación con dos tipos de cambios tubulares inducidos por DPT: cambios quísticos del túbulo colector y focos de hiperplasia y atrofia tubular.

Los cambios quísticos en la ERPAD se pueden desarrollar en cualquier parte de la nefrona; las alteraciones estructurales producidas por los quistes pueden contribuir a diversas manifestaciones de la enfermedad. En el parenquima renal, entre los quistes, se visualiza atrofia, engrosamiento de la membrana basal tubular y fibrosis intersticial; sin embargo, no se conoce si esto es primario o secundario al crecimiento de los quistes.

El hecho de que un pequeño número de nefronas desarrollen quistes, aumenta la posibilidad de que los cambios tubulares tengan un componente primario en la progresión de la enfermedad.

Algunas manifestaciones, como la hipertensión arterial, aparecen en estadios precoces, cuando el filtrado glomerular es normal. Se barajan diversos mecanismos fisiopatológicos: por una parte las alteraciones morfológicas producidas por los quistes, que conduce al estrechamiento y estiramiento de los vasos, que darían lugar a activación del sistema renina-angiotensina; otros factores que podrían contribuir serían las alteraciones tubulares en el manejo del sodio.

En pacientes con ERPAD se ha visto un aumento del volumen extracelular; no se conoce si la ERPAD conlleva un factor intrínseco que conduce a retención de sodio y expansión de volumen. Se ha descrito una falta de respuesta natriurética a la expansión de volumen. Nash y Col (62), encuentran un aumento de volumen en los pacientes con hipertensión arterial y función renal normal. Danielsen y Col (128), también encuentran un aumento del volumen extracelular en pacientes que tienen función renal y tensión arterial normal, comparándolos a los pacientes con hipertensión arterial e insuficiencia renal y sujetos controles. Valvo y Col (63), observan

en pacientes con ERPAD e hipertensión arterial, un volumen plasmático aumentado en comparación con pacientes normotensos y similar grado de insuficiencia renal.

Bell y Col (129), no encuentran diferencias en el volumen plasmático entre los pacientes hipertensos y normotensos. D'Angelo (67), propone que el riñón poliquístico puede tener una disminución en la capacidad de excretar sodio, en pacientes con función renal normal, en respuesta a la expansión de volumen, pero esto no se confirmó posteriormente por Danielsén y Col (68) que encuentran una natriuresis exagerada con la expansión de volumen. Torres y Col (130), describen una excreción fraccional de sodio mayor en pacientes con ERPAD que en los sujetos controles.

En el estudio tubular realizado en este trabajo, se ha visto que los pacientes con ERPAD y función renal normal tienen una disminución de la reabsorción proximal de sodio; siendo el porcentaje de filtrado que se reabsorbe distalmente igual a los sujetos controles. De esta forma aunque el manejo tubular es distinto en ambos grupos, la proporción de fluido túbular que se reabsorbe en relación al filtrado es similar.

Si se compara los pacientes normotensos e hipertensos, respecto a los controles, se advierte que ambos tienen una disminución de la reabsorción del sodio a nivel del túbulo proximal, siendo el porcentaje de

filtrado que se reabsorbe a nivel del túbulo distal normal en ambos grupos.

La disminución de reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal, no se ha referido previamente en los pacientes con ERPAD y función renal normal.

Se ha descrito una disminución de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo distal (69,70), y disminución de reabsorción de agua y sodio en el túbulo proximal y distal en pacientes con función renal reducida (131). En nuestro estudio, los pacientes no tienen daño tubular, objetivable por otros parámetros como glucosuria, bicarbonaturia. La disminución de reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal, se podría interpretar como secundaria a la expansión de volúmen, descrita por diversos autores (62, 63, 67, 128); con estos hallazgos se apoyaría que los pacientes con ERPAD están expandidos y se especula que la expansión de volumen puede estar en relación con la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona producida por el estiramiento de los vasos e isquemia secundaria a la compresión por los quistes renales (57,129,132). Los pacientes hipertensos con ERPAD, serían comparables al modelo de hipertensión con estenosis de arteria renal bilateral (133,134), en el que existe un aumento de reabsorción de sodio a nivel de ambos riñones producida por la estimulación del sistema

renina-angiotensina-aldosterona, contrariamente al modelo de hipertensión por estenosis de la arteria renal unilateral, en el que la reabsorción de sodio en el riñón afectado produce aumento de volumen, pero existe natriuresis por el aumento de la presión de filtración en el riñón sano (133,134). Esto explicaría la expansión de volumen en los pacientes hipertensos pero no en los normotensos. En la ERPAD parece que el sistema renina-angiotensina -aldosterona está estimulado antes de la aparición de hipertensión arterial, ya que la tensión arterial en supino y ortostatismo es mayor en pacientes con ERPAD normotensos que en sujetos controles (132). También podría suceder que estos pacientes tuvieran un comportamiento análogo al modelo de hipertensión arterial no modulante o resistente a la sal (130,135,136,137), en la cual se ha visto que existe una respuesta anómala del sistema renina - angiotensina -aldosterona y del sistema nervioso simpático a cambios en la ingesta de sal, y esta falta de respuesta produciría expansión de volumen ante una sobrecarga de sal y con ello hipertensión arterial. En el estudio de Torres y Col (130), proponen este mecanismo para explicar las alteraciones en el manejo del sodio en 10 pacientes estudiados, 6 de ellos hipertensos.

- Capacidad de concentración urinaria.

La capacidad de concentración urinaria, depende de la

capacidad de reabsorción de ClNa sin agua en la rama ascendente del asa de Henle, que hace hipertónico el intersticio medular, y de la presencia de hormona antidiurética (ADH), que actúa a nivel del túbulo colector.

La hiperosmolaridad del intersticio medular, aumenta desde la porción corticomedular hacia la parte inferior de la papila; la diferencia de las concentraciones osmóticas entre las diferentes partes de la médula se llama gradiente osmótico medular y se crea por el sistema de contracorriente.

La orina concentrada se forma en el túbulo colector, por difusión de agua dentro y alrededor del intersticio hiperosmótico. El principal lugar en la formación de quistes es el túbulo colector, generalmente en la unión corticomedular; la deformación y cambios en la médula puede afectar el movimiento de sustancias osmoticamente activas entre las ramas del asa de Henle y la vasa recta, alterando la formación del gradiente osmótico medular.

Una disminución de la capacidad de concentración en pacientes con ERPAD, se ha descrito por algunos autores (64,65). La severidad del defecto podía estar en relación con los cambios anatómicos producidos por los quistes.

En los pacientes estudiados en este trabajo con

función renal normal, algunos asintomáticos, se demuestra un defecto en la capacidad de concentración urinaria respecto a los controles. Si se comparan por edades controles y pacientes, la capacidad de concentración en los pacientes siempre es menor.

En el estudio de aclaramientos fraccionales en condiciones de máxima expansión realizada a 18 pacientes, se observa que el aclaramiento de agua libre (CH_2O) está aumentado; es decir, existe un aumento de reabsorción de cloruro sódico a nivel distal para compensar el defecto de reabsorción a nivel proximal; por tanto, este mecanismo está intacto y los quistes no parecen influir negativamente en la formación de agua libre, necesario para formar una orina concentrada; esta conclusión es análoga a la obtenida por Martínez Maldonado y Col (64).

Se ha visto en animales que dándoles DPT, desarrollan un defecto en la capacidad de concentración, cuando los cambios morfológicos son hiperplasia y dilatación tubular (66). En cultivos de tejidos de células derivadas de quistes de riñones poliquísticos, no se produce un aumento de AMP-cíclico secundario a la acción de la vasopresina que se ve en riñones normales. En los pacientes con ERPAD no se produjo un aumento significativo de la osmolaridad después de pitresin subcutáneo, pero tampoco en los sujetos controles.

La disminución de la capacidad de concentración

urinaria se manifiesta de forma precoz en la ERPAD, como ha ocurrido en algunos de los pacientes asintomáticos, diagnosticados por estudio familiar. Gabow y Col (65) proponen que la medición de la osmolaridad, junto con la tensión arterial y creatinina plasmática, podrían servir como screening de bajo coste económico para detectar pacientes con la enfermedad.

- Medida del pH urinario.

En los pacientes con ERPAD se ha descrito una acidosis metabólica con incapacidad de bajar el pH urinario después de una sobrecarga ácida con ClNH_4 (69). En este estudio se midió la capacidad de acidificación después de furosemina oral, que estimula la acidificación distal (138), por aumento de la electronegatividad de la luz en el túbulo colector; esto aumenta la llegada de sodio al túbulo distal junto con un anión no reabsorbible, como cloro o sulfato, lo que da lugar a la secreción de hidrógeno y potasio. También puede estimular la acidificación el aumento de potasio en el túbulo distal que agravaría el intercambio H-K.

Alteraciones en el transporte de sodio a nivel del túbulo colector producido por los quistes podrían dar lugar a anomalías en el voltaje y producir acidosis. Pero en todos los pacientes el pH y el bicarbonato

plasmático era normal y el pH urinario después de furosemina bajó a valores inferiores o iguales a 5'3, considerados como normales.

- Microalbuminuria.

En la ERPAD se ha visto proteinuria alrededor de uno a dos gramos 24 horas, considerándose que la proteinuria no tiene un efecto adverso en la evolución de la enfermedad. Se analizó las cifras de microalbumina en orina, para valorar si podría ser un marcador precoz de hiperfiltración en relación con las nefronas afectadas (139,140). Los fenómenos de hiperfiltración en la ERPAD son dudosos ya que son muy pocas las nefronas quísticas; no obstante se han descrito proteinurias importantes (141,142,143); en alguno de estos estudios (143), la lesión anatopatológica descrita es hialinosis segmentaria y focal; no está claro si esto representa hiperfiltración o es una coincidencia. La microalbuminuria podría ser secundaria a hipertensión como ocurre en pacientes con hipertensión arterial esencial (144), por aumento de la tensión intraglomerular con el consiguiente daño endotelial que daría lugar a la aparición de proteinuria. Otros autores han descrito aparición de microalbuminuria en estadios muy precoces de la enfermedad poniéndolo en relación con daño tubular (69,71). Nuestros pacientes tienen un aumento de microalbúmina en orina respecto a los

controles; y en los hipertensos esto es mayor que en los normotensos pero no significativo. Tras el estudio no se puede sostener por tanto, que la microalbuminuria sea secundaria a hipertensión arterial.

3. ESTUDIO RETROSPECTIVO - SEGUIMIENTO CLINICO.

Desde el estudio por Dalgaard (1), donde un gran número de pacientes se diagnosticaron mediante autopsias y fallecieron de uremia, mucho se ha avanzado en el conocimiento de esta patología.

En el año 1980, Iglesia y Col (145), en un estudio en la localidad de Olmsted County (Minnesota), encuentran mayor supervivencia en estos pacientes, debido a mejores medios diagnósticos, que conllevan a un diagnóstico precoz, y mejor seguimiento clínico. Posteriores comunicaciones también aportan datos a favor del mejor pronóstico de estos pacientes (91,94,146). No obstante la ERPAD se caracteriza por tener un curso variable y ser variable también su expresión fenotípica.

La mayoría de los pacientes se diagnostican por las manifestaciones clínicas, y estas suelen ocurrir en la tercera o cuarta década de la vida, pero a veces no son atribuidas a la enfermedad y son diagnosticados más tarde, aunque, en algunos casos, los quistes suelen aparecer de forma precoz y existen manifestaciones tempranas (IV 1.2.2.).

El diagnóstico tardío hace imposible un consejo genético en edades reproductivas (111), un seguimiento clínico a largo plazo y el tratamiento de las complicaciones que pueden aparecer (122).

La progresión a la insuficiencia renal, es la

complicación más importante y marca el pronóstico; suele ocurrir en la quinta o sexta década de la vida.

Se discute si las complicaciones que con gran frecuencia aparecen en la evolución dan lugar a un deterioro más rápido de la función renal. En los pacientes con ERPAD se ha descrito una mayor incidencia de infecciones urinarias, sobre todo en mujeres y en pacientes sometidos a instrumentación del tracto urinario (1,147,148). Se ha comprobado en animales de experimentación que las bacterias pueden jugar un papel en el crecimiento y formación de los quistes (83,149), Franz y Col (75), no encuentran deterioro de la función renal en pacientes con infecciones urinarias de repetición.

La incidencia de hipertensión arterial en los pacientes con ERPAD, es variable según distintas series publicadas (58,145,150,151). La hipertensión suele ser una manifestación precoz a diferencia de otras enfermedades renales (152). El efecto de la hipertensión en la progresión a la insuficiencia renal, no esta completamente resuelto; algunos autores indican un peor pronóstico en los pacientes hipertensos al comienzo del estudio (145); otros no encuentran un peor pronóstico (75). No obstante, se ha comprobado que la progresión a la insuficiencia renal es mayor en los pacientes hipertensos con diferentes enfermedades de

base (153,154,155).

En nuestro estudio, los pacientes se diagnosticaron en la cuarta década de la vida; 60 pacientes (97%) se estudiaron por síntomas clínicos; 33 pacientes (53%) tenían antecedentes familiares de ERPAD, y en 25 (40%) se objetivó insuficiencia renal crónica avanzada en el momento del diagnóstico, siendo el número de varones con insuficiencia renal mayor que el de mujeres, sin diferencias de edad entre sexos; estos datos son análogos a los publicados en otras series (146,151).

Al comienzo del estudio 31 pacientes (50%), tenían hipertensión arterial como único síntoma o asociado a otros, no existiendo diferencias significativas entre sexos. En 6 mujeres la hipertensión arterial se manifestó durante el embarazo. La incidencia de hipertensión arterial en mujeres embarazadas con ERPAD, ha sido referido en la literatura (156), y no parece que la hipertensión arterial tenga un efecto adverso en el embarazo si se controla adecuadamente (156).

La incidencia de hipertensión arterial en el momento del diagnóstico varía según distintas series publicadas: 13 % en la de Milutinovic y Col (150); 81 % en la serie de Zeier y Col (76); 51 % en la serie de Gonzalo y Col (146) y 79,74 % en la serie de Gallego y Col (151).

En la evolución en este estudio, presentaron hipertensión 28 pacientes (60 %), sin diferencias significativas entre sexos.

Las infecciones urinarias de repetición han tenido lugar todas en mujeres.

De los 21 pacientes que comenzaron hemodiálisis, 62 % eran hipertensos, y el mayor número eran varones, con una media de edad sin diferencia significativa respecto a las mujeres.

En otras series la incidencia de hipertensión en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal que van a iniciar hemodiálisis es de 82 % en la serie de Milutinovic (150), 92% en la serie de Zeier (76), y 67,5 % en la de Gonzalo (146).

La principal morbilidad y mortalidad, viene dada por la afectación renal (151,152) y los aneurismas cerebrales(13,89),aunque existen diversas manifestaciones en otros órganos (11,12,14,84,90). Los quistes hepáticos es la manifestación más frecuente y de más fácil diagnóstico; su frecuencia parece que aumenta con la edad y el desarrollo de insuficiencia renal crónica, también se ha descrito una mayor frecuencia en las mujeres (84,11).

También en este estudio la afectación en otros órganos más frecuentes, han sido los quistes hepáticos, aunque no hemos encontrado diferencias en la frecuencia por razón de sexo.

La disminución del filtrado glomerular de forma lineal, se ha observado en pacientes con insuficiencia

renal crónica de otras etiologías, glomerulonefritis, pielonefritis, etc, asumiendo que cada año el mismo número de nefronas se destruyen o esclerosan. En la ERPAD la evolución no parece lineal, la función renal está bien preservada, hasta sufrir un deterioro rápido. Franz y Col (75) ha involucrado en ello el crecimiento de los quistes a partir de una determinada edad, que comprime el parenquima renal, produciendo atrofia tubular. Se ha visto que medidas encaminadas a reducir el volumen de los quistes, aumentan el filtrado glomerular y disminuyen la tensión arterial (78,79).

Sin embargo, Zeier y Col (76), no encuentran atrofia tubular como lesión secundaria a la compresión por los quistes, demostrando en cambio marcada lesión vascular y glomeruloesclerosis focal como posible lesión secundaria a hiperfiltración; esto último en menos del 5 % de los glomerulos. Posteriormente este mismo autor (157) encuentra un aumento del filtrado glomerular en los pacientes con ERPAD, tras infusión con aminoácidos demostrando reserva de la capacidad funcional renal, lo que apoyaría que el fenómeno de hiperfiltración no es la causa principal de deterioro de la función renal.

Como ya se ha referido, no está claro si la hipertensión arterial y las infecciones urinarias que son manifestaciones clínicas frecuentes jueguen un papel en la progresión a la insuficiencia renal crónica.

El grado de proteinuria parece ser un factor

pronóstico en la progresión a la insuficiencia renal (158). La proteinuria puede estar en relación como ya se ha comentado, con daño tubular (69,71), fenómenos de hiperfiltración o con hipertensión arterial (144). En los 26 pacientes, que se han seguido más de 3 años, no se encontró correlación entre el deterioro de la función renal medido por el inverso de la creatinina versus el tiempo de evolución y diversos factores que pueden influir en el desarrollo de insuficiencia renal crónica, como la presencia o ausencia de: hipertensión arterial sistólica y diastólica, infecciones urinarias, nefrectomía de un riñón. La mejor correlación se encontró en los pacientes cuyos valores de microalbumina en orina eran superior a 40 ug/ml, lo que puede representar hiperfiltración por el mayor número de nefronas afectadas y/o lesión tubular. En el trabajo de Gabow y Col (159) la proteinuria se asociaba con mayor insuficiencia renal.

Se deduce que la progresión a la insuficiencia renal crónica es una incógnita en la ERPAD como ya han señalado otros autores (75,151), sin que se sepa claramente qué factores lo condicionan. Hará falta un mayor número de pacientes y un seguimiento y control a largo plazo tanto de los pacientes que desarrollan insuficiencia renal crónica como de los que conservan la función renal a lo largo de la vida.

VI. CONCLUSIONES

A. Estudio Familiar Genético-Ecográfico y Clínico.

1) De 53 pacientes con ERPAD conocida a los que se les informaba de las características genéticas y clínicas de la enfermedad, acudieron al estudio 32(60%) y sus familiares. Un total de 177 personas participaron en el estudio.

2) Se clasificó a las 18 familias en: Familias PKD1 13(72%), la enfermedad presenta ligamiento al brazo corto del cromosoma 16, donde se localiza el locus PKD1; familias no-PKD1 2 (11%); y familias no catalogables bajo el punto de vista genético 3 (17%). Se observa, por tanto, que existe heterogeneidad genética en la población estudiada.

3) En los individuos con riesgo de las familias PKD1, se realizó un diagnóstico precoz en 23, demostrando mayor rentabilidad el estudio genético respecto al ecográfico y clínico, en la primera y segunda década de la vida.

4) Se descarta la enfermedad en 34 pacientes con riesgo; 24 menores de 30 años, tema de gran interés en una enfermedad hereditaria.

5) En los pacientes con riesgo pertenecientes a las familias PKD1 vemos que una Ecografía sospechosa es indicativa de la enfermedad en el 70 % de los casos.

6) Tanto en las familias PKD1 como no-PKD1, se observa una gran variabilidad en el patrón evolutivo de los diferentes miembros afectados.

7) Por ser pocos los pacientes con diagnóstico de certeza de la enfermedad en las familias no-PKD1, no se pueden establecer conclusiones sobre el comportamiento clínico, cuando se comparan con los pacientes afectados de las familias PKD1.

B. Estudio Tubular en pacientes con ERPAD y función renal normal.

1) En los pacientes se observa una disminución de la reabsorción del sodio a nivel del túbulo proximal, siendo la reabsorción del sodio a nivel del túbulo distal normal. Estos hallazgos se encontraron tanto en los pacientes normotensos como hipertensos.

2) Todos los sujetos, tienen una disminución en la capacidad de concentración urinaria.

3) La acidificación urinaria tras el test de furosemina oral es normal.

4) Las cifras de microalbuminuria están elevadas respecto a los controles sanos, pero, sin diferencias significativas entre hipertensos y normotensos.

C. Estudio Retrospectivo. Seguimiento Clínico.

1) De los 62 pacientes analizados, 97% se diagnosticaron por síntomas clínicos, en la cuarta década de la vida y un 47% no referían antecedentes familiares.

2) La hipertensión aislada o acompañada con otras alteraciones es la manifestación clínica más frecuente en el diagnóstico y durante la evolución de la enfermedad.

3) Los varones acuden más frecuentemente con mayor grado de insuficiencia renal, y también en mayor número comienzan tratamiento sustitutivo, sin diferencias significativas en la edad respecto a las mujeres.

4) En los 25 pacientes seguidos durante un periodo superior a 3 años, no encontramos un deterioro lineal de la función renal, ni tampoco se pudieron determinar factores que impliquen un peor pronóstico.

VII. RESUMEN

En este trabajo sobre la ERPAD, se ha realizado de forma prospectiva un estudio familiar genético, ecográfico y clínico, y un estudio tubular en pacientes con función renal normal. De forma retrospectiva se revisaron los pacientes diagnosticados durante un periodo de 9 años.

De los 53 pacientes con ERPAD conocida, a los que se informó de la característica hereditaria de la enfermedad y de la posibilidad actual de un diagnóstico precoz, dieron su consentimiento 32 pacientes (60%) y sus familiares.

Se estudiaron 18 familias con un total de 177 individuos; de éstos, 28 son no consanguíneos y 117 son familiares en I, II y III generación de los 32 pacientes afectados.

Las familias fueron clasificadas como resultado del estudio genético en: PKD1 13 familias (72%); en estos casos la enfermedad presenta ligamiento al brazo corto del cromosoma 16 donde se localiza el locus PKD1. No-PKD1 fueron 2 familias (11%) que no presentaron ligamiento con este cromosoma. Tres familias (17%) no fueron catalogadas bajo el punto de vista genético.

De las 57 personas con riesgo de las familias PKD1, se diagnosticaron 23 casos de ERPAD y se descartó la enfermedad en 34 personas, 24 de ellas menores de 30 años.

Los 23 pacientes diagnosticados genéticamente tienen:

Ecografía positiva 11, Ecografía negativa 2 y Ecografía sospechosa 7 pacientes; en 3 casos no se pudo realizar estudio ecográfico. Los pacientes con Ecografía negativa y sospechosa, tienen menos de 20 años.

Síntomas clínicos presentaron 8 pacientes (36%). El número de pacientes con alteraciones del sedimento y proteinuria no fue significativo respecto a los miembros sanos de las familias PKD1, con estas alteraciones.

En el análisis de las familias PKD1 y no-PKD1, con más de un miembro afectado se observa una gran variabilidad en el patrón evolutivo.

El estudio tubular se realizó en 20 pacientes con ERPAD y función renal normal y en un grupo control de sujetos sanos.

En 18 pacientes, con una edad media de $33,94 \pm 7,47$ años, se estudió el manejo tubular del Na y H₂O.

Los pacientes, tanto normotensos como hipertensos, presentan una disminución de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, cuando se compara con el grupo control. El porcentaje del sodio que se reabsorbe a nivel del túbulo distal es normal.

En 20 casos, se midió la capacidad de concentración urinaria tras privación acuosa y pitresín subcutáneo, siendo la osmolaridad significativamente más baja que la observada en el grupo control.

Tanto los pacientes como los controles fueron

clasificados en dos grupos en función de la edad: mayores y menores de 30 años. En ambos grupos, la osmolaridad era significativamente más baja en los enfermos.

Se midió la capacidad de acidificación urinaria después de furosemida oral, siendo normal, obteniéndose valores del pH urinario inferiores o iguales a 5'3.

También se valoró la presencia de microalbuminuria en los 20 pacientes, 11 hipertensos y 9 normotensos, comparándolos con 29 sujetos controles. La media de los valores obtenidos en los pacientes es significativamente más elevada que en el grupo control y no hay diferencia significativa entre hipertensos y normotensos.

En el estudio retrospectivo se analizaron 62 pacientes diagnosticados de ERPAD durante un periodo de 9 años; 27 eran varones y 33 mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico era de $46,8 \pm 13,4$ años (28-72). Se diagnosticaron por síntomas clínicos 60 pacientes (97%), y antecedentes familiares referían 33 pacientes (53%).

La incidencia de varones con insuficiencia renal crónica avanzada al comienzo del estudio era superior al de mujeres (67% de 27 varones y 20 % de 35 mujeres), pese a que no existían diferencias significativas en la edad media de ambos sexos.

La hipertensión arterial aislada o asociada a otras alteraciones, fue la manifestación al inicio de la

enfermedad y en la evolución más frecuente, encontrándose en un 50 % y en un 60% de los pacientes respectivamente.

Los quistes hepáticos fue la manifestación extrarrenal más frecuente.

Desarrollaron insuficiencia renal crónica terminal comenzando hemodiálisis 21 pacientes (39%), siendo el número de varones mayor que el de mujeres (17 varones (63%) y 4 mujeres (12%)), sin que de nuevo se observaran diferencias significativas en la edad media.

En los 25 pacientes que fueron seguidos durante un periodo superior a 3 años y con una creatinina al inicio del estudio menor de 3 mgr%, se evaluó el deterioro de la función renal mediante la ecuación de la recta de regresión del inverso de la creatinina con respecto al tiempo de evolución. No existe una correlación entre la función renal inicial y la tasa de deterioro a lo largo del tiempo. Cuando se analizan diferentes subgrupos en base a la existencia de complicaciones que podrían condicionar un peor pronóstico - Hipertensión sistólica y diastólica, infecciones urinarias, nefrectomía de un riñón- tampoco encontramos correlación entre el inverso de la creatinina y el tiempo de evolución. La mejor correlación se encuentra en el grupo de enfermos con niveles de microalbuminuria superior a 40 ug/ml, aunque no llega a ser significativo.

VIII. BIBLIOGRAFIA

(1). DALGAARD OZ:

Bilateral polycystic Disease of the Kidneys. A follow up of the two hundred and eighty four patients an their families.

Acta Med Scand (suppl.) 328: 1-256, 1957.

(2). EDITORIAL:

The Enigma of families polycystic Kidneys.

N Engl J Med 281: 1013-1014, 1969.

(3). THOMPSON C:

El espectro de las Enfermedades Quísticas Renales.

Hospital Practice (Ed. Español) 3: 7-19, 1988.

(4). BENGTTSSON V, HEDMAN L, SUALANDER C:

Adult type of Polycystic Kidney disease in a new born child.

Acta Med Scand 197: 447-450, 1975.

(5). ZERRES K, WEISS H, BULLA M, et al:

Prenatal Diagnosis of an early Manifestation of autosomal dominant adult type polycystic Kidney disease.

Lancet 30: 988, 1982.

- (6). MAIN D, MENNUTI MT, CORNFERD D, et al:
Prenatal diagnosis of adult Polycystic Kidney disease.
Lancet 6: 337, 1983.
- (7). ROSS DG, COMMANDER L, TRAVERS H:
Infantile Presentation of adult type polycystic Kidney disease in a large kindred.
J Pediatr 87: 760-763, 1975.
- (8). KAPLAN BS, RABIN I, DRUMMOND KN:
Autosomal dominant polycystic renal disease in children.
J Pediatr 90: 782-783, 1977.
- (9). SEDMAN A, BELL P, MANCOJHONSON M, et al:
Autosomal Dominant polycystic Kidney disease in childhood: A Longitudinal Study.
Kidney Int 31: 1000-1005, 1987.
- (10). TAITZ LS, BROWN CB, BLANCK CE, et al:
Screening for polycystic Kidney disease: Importance of clinical presentation of the newborn.
Arch Dis Child 62: 45-49, 1987.

- (11).MILUTINOVIC J, FIALKOW PJ, RUDEL TG:

Liver cysts in patients with Autosomal dominant Polycystic Kidney Disease.

Am J Med 68: 741-744, 1980.

- (12).LEIER CV, BAKER PB, KILMAN JW, et al:

Cardiovascular abnormalities associated with Adult Polycystic Kidney Disease.

Ann Intern Med 100: 683-688, 1984.

- (13).LEVEY AS, PAUKER SG, KASSIRER JP:

Occult Intracranial Aneurysms in Polycystic Kidney Disease. When is cerebral Arteriography Indicated?

N Engl J Med 308: 986-994, 1983.

- (14).SHEFF RT, ZUCKERMAN G, HARTER H, et al:

Diverticular Disease in patients with chronic renal failure due to polycystic Kidney Disease.

Ann Intern Med 92: 202-204, 1980.

- (15).DOBYAN DC:

Cyst formation in rat Kidney induced by cis-platinum administration.

Lab Invest 45: 260-268, 1981.

- (16).EVAN AP, HOG SK, GARDNER Jr KD, et al:
Evolution of the colleting tubular lesion in
diphenylamine induced renal disease.
Lab Invest 38: 242-252, 1978.
- (17).EVAN AP, GARDNER KD, BERNSTEIN J:
Polipoid and papillary ductal obstruction in adult
polycystic disease.
Kidney Int 16: 743-750, 1979.
- (18).MC ATEER JA, CARONE FA, GRANTHAM JJ, et al:
Explant culture of human polycystic Kidney.
Lab Invest 59: 126-136, 1988.
- (19).BERNSTEIN J, EVAN AP, GARDNER KD:
Epithelial hyperplasia in human polycystic Kidney
diseases.
Am J Pathol 129: 92-101, 1987.
- (20).CARONE FA, ROWLAND RG, PERLMAN SG, et al:
The pathogenesis of drug induced renal cystic
disease.
Kidney Int 5: 411-421, 1974.

- (21).CARONE FA, MAKINO H, KANWAR YS:

Basement Membrane Antigens in Renal Polycystic Disease.

Am J Pathol 130: 466-471, 1988.

- (22).GRANTHAM JJ:

Polycystic Kidney Disease predominance of giant nephrons.

Am J Physiol 244: F3-F10, 1983.

- (23).WILSON PD, SCHRIER RW, BRECKON RD, et al:

Human polycystic Kidney disease epithelia in culture: A new method for studying abnormalities and pathogenesis.

Kidney Int 30: 371-378, 1986.

- (24).WILSON PD, HRENIUK D, AVNER ED:

Cellular and transport-related defects in cultures of Congenital murine polycystic Kidney disease epithelial.

Kidney Int (Abstract) 31: 394, 1987.

- (25).WILSON PD, HRENIUK D:

Altered polarity of Na-K ATPase in epithelia with a genetic defect and abnormal basement membrane.

J Cell Biol 105: 176, 1987. (abstract).

- (26).AVNER ED, SWEENEY Jr WE, ELLIS D:

In vitro modulation of tubular cyst regression in murine polycystic Kidney disease.
Kidney Int 36: 960-968, 1989.

- (27).AVNER ED:

Renal Cystic Disease. Insights from recent experimental investigations.
Nephron 48: 89-93, 1988.

- (28).CUPPAGE FE, HUSEMAN RA, CHAPMAN A, et al:

Ultrastructure and function of cysts from human adult polycystic Kidneys.
Kidney Int 17: 372-381, 1980.

- (29).GARDNER Jr KD:

Composition of fluid in twelve cysts of a polycystic Kidney.
New Engl J Med 281: 985-988, 1969.

- (30).HUSEMAN R, GRADY A, WELLING D, et al:

Macropuncture study of polycystic disease in adult human Kidneys.
Kidney Int 18: 375- 385, 1980.

- (31).JACOBSSON K, LINDQVIST B, MICHAELSON G, et al:

Fluid turnover in renal cysts.

Acta Med Scand 202: 327-329, 1977.

- (32).PERRONE RD:

In vitro function of cyst epithelium from human polycystic Kidney.

J Clin Invest 76: 1688-1691, 1985.

- (33).GRANTHAM JJ, GEISER JL, EVAN AP:

Cyst formation and growth in autosomal dominant polycystic Kidney disease.

Kidney Int 31: 1145-1152, 1987.

- (34).LEVINE E, GRANTHAM JJ:

The role of computed tomography in the evaluation of adult polycystic Kidney disease.

Am J Kidney Dis 1: 99-105, 1981.

- (35).BEAR JC, McMANAMON P, MORGAN J, et al:

Age at Clinical onset and at ultrasonographic detection of adult Polycystic Kidney disease: Data for Genetic Counselling.

Am J Med Genet 18: 45-53, 1984.

(36).BLANCO J:

Naturaleza del material hereditario, pp 19-30, en
J Blanco, M Bullón. Cuadernos de genética, Madrid,
Editorial Marban, 1987.

(37).BAIGET M:

La Ingeniería Genética aplicada a la Medicina.
Lab 2000 14: 27-43, 1988.

(38).KINGSTON HM:

Gene estructura and function, pp 45-47, en: ABC of
Clinical Genetic, BMJ, London, 1989.

(39).WHITE R, LALOUEL JM:

Cromosome mapping with DNA markers
Sci Am 258 (2): 40-48, 1988.

(40).BLANCO J:

Los genes y su regulación, pp 73-89, en J Blanco,
M Bullón. Cuadernos de Genética, Madrid, Editorial
Marban, 1987.

(41).GUSELLA JF

DNA Polymorphism and human Disease.
Ann Rev Biochem 55: 831-854, 1986.

(42).GARDINER RM:

The Human Genome: a prospect for paediatrics.

Arch Dis Child 65: 457-461, 1990.

(43).BACHNER L, KAPLAN JC:

Molecular Genetics and Polycystic kidney Diseases,
pp 3-18, in Grünfeld, Maxwell, Bach, Crosnier Funk
Bretano (Edit). Advances in Nephrology 17, 1989.

(44).REEDERS ST, BREUNING MH, DAVIES KE, et al:

A highly Polimorphic DNA marker linked to adult
Polycystic Kidney disease on chromosome 16.

Nature 317. 542-545, 1985.

(45).REEDERS ST, BREUNING MH, CORNEY G, et al:

Two genetic markers dosely linked to adult
polycystic Kidney Disease on chromosome 16.

Br Med J 292: 851-853, 1986.

(46).REEDERS ST, BREUNING MH, RYNNANEN MA, et al:

A study o genetic Linkage heterogeneity in adult
polycystic Kidney disease.

Hum Genet 76: 348-351, 1987.

- (47).BACHNER L, ALBOUZE G, FERRAN C, et al:

Family studies of adult dominant polycystic Kidney Disease (PKD1 locus) using the highly polymorphic probe 3'HVR at HBA Locus. Independent locus for the neo-natal recessive disease?

Cytogenet Cell Genet 46: 574-577, 1987.

- (48).BREUNING MH, REEDERS ST, BRUNNER H, et al:

Improved early diagnosis of adult polycystic Kidney disease with flanking DNA markers.

Lancet 2: 1359-1361, 1987.

- (49).DEL SENNO L, DE PAOLI E, ZAMORANI G, et al:

Use of 3'HVR Genomic probe for Presymptomatic diagnosis of adult polycystic Kidney disease in Northern Italy: Comparison of DNA Analysis and renal ultrasonographic data.

Nephrol Dial Transplant 3: 752-755, 1988.

- (50).LAZAROU LP, DAVIES F, SARFARAZI M, et al:

Adult Polycystic Kidney Disease and linked. RFLP at the alfa globin locus: a genetic study in the South Wales population

J Med Genet 24: 466-473, 1987.

- (51).MANCHICH P, RESTAGNO G, NOVELLI G, et al:
Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, a
linkage evaluation of heterogeneity in Italy.
Am J Med Genet 35: 579-581, 1990.
- (52).KIMBERLING WJ, FAIN PR, KENYON JB, et al:
Linkage heterogeneity of autosomal dominant
polycystic Kidney disease.
New Engl J Med 14: 913-918, 1988.
- (53).ROMEO G, COSTA G, CATIZONE L, et al:
A second genetic locus for autosomal dominant
polycystic Kidney disease.
Lancet 2: 8-11, 1988.
- (54).NORBY S:
Possible locus for polycystic Kidney disease on
chromosome 2.
Lancet 336: 323-324, 1990.
- (55).KINGSTON HM:
DNA Analysis in genetic disorders, pp 52-56. In :
ABC of clinical genetics, BMJ, 1989.

- (56).GABOW PA, IKLE DW, HOLMES JH:
Polycystic Kidney disease: Prospective analysis of
nonazotemic patients and family members.
Ann Int Med 101: 238-247, 1984.
- (57).GABOW PA, CHAPMAN AB, JOHNSON AM, et al:
Renal structure and hypertension in autosomal
dominant polycystic Kidney disease.
Kidney Int 38: 1177-1180, 1990.
- (58).HANSSON L, KARLANDER LE, LUNDGREN W, et al:
Hipertensi3n in polycystic Kidney disease.
Scand J Urol Nephrol 8: 203-205, 1974.
- (59).CORNELL SM:
Angiography in polycystic disease of the Kidney.
J Urol 103: 24-26, 1970.
- (60).ANDERSON RJ, MILLER PD, LINAS SL:
Role of the renin-angiotensin system in
hypertension of polycystic Kidney disease.
Miner Electrolyte Metab 2: 137-141, 1979.
- (61).MULLER FB, SEALEY JE, CASE DB, et al:
The Captopril test for identifying renovascular
disease in hypertensive patients.
Am J Med 80: 633-643, 1986.

(62).NASH MDA:

Hypertension in Polycystic Kidney disease without renal failure.

Arch Intern Med 137: 1571-5, 1977.

(63).VALVO E, GAMMARO L, TESSITORE N, et al:

Hypertension of Polycystic Kidney disease: Mechanisms and hemodynamic alterations.

Am J Nephrol 5: 176-181, 1985.

(64).MARTINEZ MALDONADO M, YIUM JJ, EKNOYAN G, et al:

Adult Polycystic Kidney disease: Studies of the defect in urine concentration.

Kidney Int 2: 107-113, 1972.

(65).GABOW PA, KAEHNY WD, JOHNSON AM, et al:

The Clinical utility of renal concentrating capacity in Polycystic Kidney disease.

Kidney Int 35: 675-680, 1989.

(66).CARONE FA:

Functional changes in Polycystic kidney Disease are Tubulo-Interstitial in origin.

Semin Nephrol 8: 88-93, 1988.

- (67).D'ANGELO A, MIONI G, OSSI E, et al:
Alterations in renal tubular sodium and water
transport in polycystic Kidney disease.
Clin Nephrol 3: 99-105, 1975.
- (68).DANIELSEN H, NIELSEN AH, PEDERS EB, et al:
Exaggerated natriuresis in adult polycystic Kidney
disease.
Acta Med Scand 219: 59-66, 1986.
- (69).DE PAOLI VITALI E, DEL SENNO L, VEDOVATO M, et al:
Early tubular functional changes in autosomal
dominant polycystic Kidney disease.
Nephron 51: 433-434, 1989.
- (70).TABERNERO JM, CORBACHO L, SANCHEZ JA, et al:
Estudio del Manejo del Sodio y otras funciones
tubulares en Poliquistosis Renal, pag 3 en:
Resúmenes, XI Reunión Nacional de Sociedad Española
de Nefrología, 1979.
- (71).PREUSS H, GEOLY K, JOHNSON M, et al:
Tubular function in Adult Polycystic Kidney
disease.
Nephron 24: 198-204, 1979.

- (72). MARTINEZ MALDONADO M, YIUM JJ, SUKI WN, et al:

Electrolyte excretion in polycystic Kidney disease:
Interrelationship between sodium, calcium,
magnesium and phosphate.

J Lab Clin Med 90: 1066- 1075, 1977.

- (73). MARTINEZ MALDONADO M:

General features of Autosomal Dominant Polycystic
Kidney Disease. Functional aspects, electrolict and
uric acid excretion with a comment on stone
formation. In Grantham JJ and Gardner KD (eds):
Problems in Diagnosis and Magnagement of Polycystic
Kidney Disease. Kansas City. PKR Foundation, pp
70-80, 1985.

- (74). KAEHNY WD, TANGEL DJ, JOHNSON AM, et al:

Uric acid handling in autosomal dominant polycystic
Kidney disease with normal filtration rates.

Am J Med 89: 49-52, 1990.

- (75). FRANZ KA, REUBI FC:

Rate of functional deterioration in polycystic
kidney disease.

Kidney Int 23: 526-529, 1983.

- (76).ZEIER M, GEBERTH S, RITZ E, et al:
Adult Dominant Polycystic Kidney Disease-Clinical
Problems.
Nephron 49: 177-183, 1988.
- (77).MILAM JM, NAGEE JH, BUNTS RC:
Evaluation of Surgical decompression of polycystic
Kidneys by differential renal clearances.
J Urol 90: 144-149, 1983.
- (78).SHANGZHI H, SHIYNAN A, HEMING J, et al:
Cyst decapitating decompression operation in
polycystic Kidney.
Chin Med J 93: 773-778, 1980.
- (79).GARCIA M, BRU C, CAMPISTOL JM, et al:
Effect of reduction of cystic volume by
percutaneous Cystic puncture on the renal function
in polycystic Kidney disease.
Nephron 56: 459, 1990.
- (80).BRICKER NS, PATTON JF:
Cystic Disease of the Kidneys.
Am J Med 18: 207-219, 1955.

- (81).BIRENBOIN N, DONOSO VS, HUSEMAN RA, et al:
The renal excretion and cyst accumulation of B2
microglobulin in autosomal dominant polycystic
Kidney disease.
Kidney Int 31: 89-92, 1987.
- (82).GARDNER KD, EVAN AP:
Cystic Kidney: An enigma evolves.
Am J Kidney Dis 3: 403-423, 1984.
- (83).GARDNER Jr KD, EVAN AP, REED WP:
Accelerated cyst development in deconditioned
germfree rats.
Kidney Int 29: 1116-1123, 1986.
- (84).GRUNFELD JP, ALBOUZE G, JUNGERS P, et al:
Liver changes and complications in adult polycystic
Kidney disease, pp 1-20, In: Banch JF, Crosnier J,
Funk-Brentano JL (eds): Advances in Nephrology,
Vol 14, Chicago. Year Book Medical Publishers,
Inc, 1985.
- (85).RAMOS A, TORRES VE, HOLLEY KE, et al:
The liver in autosomal dominant polycystic Kidney
disease. Implications for pathogenesis.
Arch Pathol Lab Med 114: 180-184, 1990.

- (86).HOWARD RJ, HANSON RF, DELANEY JP:

Jaundice associated with polycystic liver disease
relief by surgical decompression of the cysts.
Arch of Surg 111: 816-817, 1976.

- (87).RATDIPPE PJ, REEDERS S, THEAKER JM:

Bleeding esophageal varices and hepatic dysfunction
in adult polycystic Kidney disease.
Br Med J 288: 1330-1331, 1984.

- (88).MATSUDA O, IDEURA T, SHINODA T, et al:

Polycystic Kidney of Autosomal Dominant
Inheritance, Polycystic Liver and Congenital
Hepatic Fibrosis in a single kindred.
Am J Nephrol 10: 237-241, 1990.

- (89).WAKABAYASHI T, FUJITA S, OHBORA Y:

Polycystic Kidney disease and intracranial
aneurysms: early angiographic diagnosis and early
operation for the unruptured aneurysm.
J Neurosurg 58: 488-491, 1983.

- (90).HOSSAK KF, LEDDY CL, JOHNSON AM, et al:

Echocardiographic findings in autosomal dominant
polycystic Kidney disease.
N Eng J Med 319: 907-1002, 1988.

- (91).TORRES VE, HOLLEY KE, GARDNER KD:

Epidemiology in: Grantham JJ, Gardner KD (eds):
Problems in Diagnosis and Management of Polycystic
Kidney Disease. Proceedings of the first
international Workshop on Polycystic Kidney
Disease, pp: 49-69, Kansas City, PKR Foundation,
1985.

- (92).ISHIKAWA I, SHINODA A:

Renal Adenocarcinoma with o without acquired cysts
in chronic hemodialysis patients.
Clin Nephrol 20: 321-322, 1983.

- (93).GREGOIRE JR, TORRES VE, HOLLEY KE, et al:

Renal epithelial hiperplastic and neoplastic
proliferation in autosomal dominant polycystic
Kidney disease (APKD).
Am J Kidney Dis 9: 27-38, 1987.

- (94).CHURCHILL DN, BEAR JC, MORGAN J, et al:

Prognosis of adult onset polycystic Kidney disease
reevaluated.
Kidney Int 26: 190-193, 1984.

- (95).MENDELSSOHN DE, HARDING ME, CARDELLA CJ, et al:
Management of end-stage autosomal dominant polycystic Kidney disease with hemodialysis and transplatation.
Clin Nephrol 30: 315-319, 1988.
- (96).BREUNING MH, SNIJDEWINT FGM, BRUNNER H, et al:
Map of 16 polymorhpic loci on the short arm of chromosome 16 close to the polycystic Kidney disease gene (PKD1).
J Med Genet 27: 603-613, 1990.
- (97).BRANDT TD, NEIMAN HL, DRAGOWSKI MJ:
Ultrasound assesment of normal renal dimensions.
J Ultrasound Med 1: 49-52, 1982.
- (98).HAN BK, BABCOCK DS:
Sonographie measurements and apperance of normal kidneys in children.
AJR 145: 611-616, 1985.
- (99).CHAIMOVITZ C, LEVI J, BETTER OS, et al:
Studies on the site of renal salt loss in a patient with Bartter's Syndrome.
Pediater Res 7: 89-94, 1973.

- (100). RODRIGUEZ SORIANO J, VALLO A, GARCIA FUENTES M:
Distal renal tubular acidosis in infancy: a
bicarbonate wasting state.
J Paediatr 86: 529, 1975.
- (101). DANOVITCH G:
Clearance methodology in the study of the function
of the distal tubule.
Renal Physiol (Basel) 1: 56-60, 1978.
- (102). DANOVITCH G, BRICKER NS:
Influence of volume expansion on NaCl reabsorption
in the diluting segments of the nephron: A study
using clearance methods.
Kidney Int 10: 229-238, 1976.
- (103). MITCHELL WE, WALSER M
A simple method of estimating progression of
chronic renal failure.
Lancet 18: 1326-1327, 1976.
- (104). WALSER M, DREW HH, LA FRANCE ND:
Reciprocal creatinine slopes after give erroneous
estimates of progression of chronic renal
failure.
Kidney Int 36 (Supple 27): S581- S582, 1988.

(105).CARRASCO JL:

El método estadístico en la investigación médica,
2ª edición, Madrid, Editorial Ciencia, 1983.

(106).SIEGEL S:

Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias
de la conducta, 2ª edición, México, Editorial
Trilles , 1972 (Reimpresión 1986).

(107).DOMENECH I, MASSONS JM:

Bioestadística. Métodos estadísticos para
investigadores, 3ª edición, Barcelona, Editorial
Herder, 1980.

(108).VALLES M, GARCIA GARCIA M:

Informe anual del registro de pacientes en
diálisis y trasplante en España (1987).
Nefrología 9 , Supl 1: 1-6, 1989.

(109).LIFSHITZ A, WEINSTEIN T, ZEVIN D, et al:

Genetic Counseling in Adult Polycystic Kidney
disease in Israel.
Nephron 55: 386-388, 1990.

- (110).SUJANSKY E, BEELER KREUTZER S, JOHNSON AM, et al:
Attitudes of at risk and affected individuals
regarding presymptomatic testing for Autosomal
Dominant Polycystic Kidney Disease.
Am J Med Genet 35: 510-515, 1990.
- (111).SAHNEY S, WEISS L, LEVIN NW:
Genetic counseling in adult polycystic Kidney
disease.
Am J Med Genet 11: 461-468, 1982.
- (112).HOGEWIND BL, VELTKAMP JJ, KOCH CW, et al:
Genetic counselling for adult polycystic disease:
ultrasound as a useful tool in presymptomatic
diagnosis.
Clin Genet 18: 168-172, 1981.
- (113).ROSENFELD AT, LIPSON HH, WOLF B, et al:
Ultrasonography and nephrotomography in the
presymptomatic diagnosis of dominantly inherited
(adult onset) polycystic kidney disease.
Radiology 135: 423-7, 1980.
- (114).WALKER FC, LONEY LC, ROOTER, et al:
Diagnostic evaluation of adult polycystic disease
in childhood.
A J R 142: 1273-1277, 1984.

- (115).GAGNADOUX MF, HABIB R, LEVY M, et al:
Cystic Renal diseases in children. Grünfeld,
Maxwell, Bach, Funck-Bretano (Edic), In Advances
in Nephrology, pp 33-57, 1989.
- (116).HALE JE, MORGAN MN:
Simple renal cysts.
Postgrad Med J 45: 767-772, 1969.
- (117).SIEGEL MJ, Mc ALISPER WH:
Simple cysts of the kidney in children.
J Urol 123: 75-78, 1980.
- (118).RAPOLA J, KOSKINIES O:
Renal cysts in pediatric autopsy material.
Nephron 33: 189-195, 1983.
- (119).AHMED S:
Simple renal cysts in childhood.
Br J Urol 44: 71-75, 1972.
- (120).KELALIS P:
Simple renal cysts in children.
J Urol 128: 1259-1261, 1982.

- (121).PARFREY PS, BEAR JC, MORGAN J, et al:

The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic Kidney disease.

New Engl J Med 323: 1085-1090, 1990.

- (122).RAYNE D, WALKER RG, GIBSON RN, et al:

Treatable complications in undiagnosed cases of autosomal dominant polycystic Kidney disease.

Lancet 337: 127-129, 1991.

- (123).COLE BR, CONLEY SB, STAPLETON FB:

Polycystic Kidney disease in the first year of life.

J Pediatr 111: 693-699, 1987.

- (124).KÄÄRIÄINEN H:

Polycystic Kidney disease in Finland: a genetic and epidemiological study of 82 Finnish patients.

J Med Genet 24: 474-481, 1987.

- (125).AD HOC COMMITTEE ON DNA TECHNOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS:

DNA banking and DNA analysis. Point to consider.

Hum Genet 42: 781, 1988.

(126).GRANTHAN JJ:

Clinical aspect of adult and infantile Polycystic Kidney Disease. Vol 48, pp 178-188, Berlyne, Giovannetti Editors; in: Contributions to Nephrology. Current Studies in Nephrology; Dialysis and Transplantation. Karger, 1985.

(127).Gene Testing in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Results of National Kidney Foundation Workshop.

Am J Kidney Dis 2: 85-87, 1989.

(128).DANIELSEN H, PEDERSEN EB, NIELSEN AH, et al:

Expansion of extracellular volume in early polycystic Kidney disease.

Acta Med Scand 219: 399-405, 1986.

(129).BELL PE, HOSSACK KF, GABOW PA, et al:

Hypertension in autosomal dominant polycystic Kidney disease.

Kidney Int 34: 883-890, 1988.

(130).TORRES VE, WILSON DM, OFFORD KP, et al:

Natriuretic Response to volume expansion in Polycystic Kidney disease.

Mayo Clin Proc 64: 509-515, 1989.

- (131).SORENSEN SS, GLUD TK, SORENSEN PJ, et al:
Changes in Renal Tubular Sodium and Water Handling
during progression of Polycystic Kidney disease:
Relationship to atrial natriuretic peptide.
Nephrol Dial Transplant 5: 247-257, 1990.
- (132).CHAPMAN AB, JOHNSON AM, GABOW PA, et al:
The renin-Angiotensin-Aldosterone System and
autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.
New Engl J Med 323: 1091-96, 1990.
- (133).KORNERUP HJ, PEDERSEN EB, FJELDBORG O:
Kidney Transplat artery stenosis:
interrelationship between blood pressure, kidney
function, renin-aldosterone system and body sodium
content.
Proc Eur Dial Transplant Assoc 14: 377-85, 1977.
- (134).BRUNNER HR, KIRSHMAN JD, SEALEY JE, et al:
Hypertension or renal origin: evidence for two
different mechanisms.
Science 174: 1344-1346, 1971.

- (135).SHOBACK DM, WILLIAM GH, MOORE TJ, et al:
Defect in the Sodium-modulated tissue
responsiveness to angiotensin II in essential
hypertension.
J Clin Invest 72: 2115-2124, 1983.
- (136).WILLIAMS GH, MOORE TJ, HOLLEMBER NK:
Renal Abnormalities in nonmodulating Essential
Hypertension.
Am J Kidney Dis 10 (Suppl): 39-44, 1987.
- (137).CAMPESE WM:
Sodium and Calcium metabolism in the
pathophysiology of essential hypertension.
Nefrologia IX: 347-352, 1989.
- (138).KURTZMAN NA:
Disorders of distal acidification.
Kidney Int 38: 720-727, 1990.
- (139).HOSTETTER TH, OLSON JL, RENNKE HG, et al:
Hyperfiltration on remnant nephrons a potentially
adverse response to renal ablation.
Am J Physiol 241: F 85 - F 93, 1981.

- (140).KLAHR S, SCHREINER G, ICHIKAWA I:
The progression of renal disease.
N Engl J Med 318: 1667-1686, 1988.
- (141).ACKERMAN GL:
Nephrotic Syndrome in polycystic renal disease.
J Urol 105: 7-9, 1971.
- (142).MARTINEZ VEA A, GARCIA RUIZ C, VIDAL F, et al:
Proteinuria de rango nefrotico como primera
manifestacion de una poliquistosis renal.
Med Clin (Barc) 84: 40, 1985.
- (143).MURPHY G, TZAMALOUKA AH, LISTROM MB, et al:
Nephrotic Syndrome and rapid renal failure in
Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.
Am J Nephrol 10: 69-72, 1990.
- (144).REDON J, PASCUAL JM, MIRALLES A, et al:
Microalbuminuria en la hipertensión arterial
esencial.
Med Clin (Barc) 96: 525-529, 1991.

- (145).IGLESIAS CG, TORRES VE, OFFORD KP, et al:
Epidemiology of Adult Polycystic Kidney Disease,
Olmsted County Minnesota: 1935-1980.
Am J Kidney Dis 2: 630-639, 1983.
- (146).GONZALO A, RIVERA M, QUEREDA C, et al:
Clinical Features and prognosis of adult
polycystic Kidney disease.
Am J Nephrol 10: 470-474, 1990.
- (147).SCHWAB SJ, BANDER SJ, KAHR S:
Renal Infection in autosomal dominant polycystic
Kidney disease.
Am J Med 82: 714-718, 1987.
- (148).DELANEY VB, ADLER S, BRUNS FJ, et al:
Autosomal dominant polycystic Kidney disease:
Presentation, complications and prognosis.
Am J Kidney Dis 5: 104-111, 1985.
- (149).KIME SW, Mc NAMARA JJ, LUSES, et al:
Experimental polycystic renal disease in rats:
Electron microscopy function and susceptibility to
pyelonephritis.
J Lab Clin Med 60: 64-78, 1962.

- (150).MILUTINOVIC J, FIALKOW PJ, AGODOA LY, et al:
Autosomal dominant polycystic Kidney disease
symptoms and clinical findings.
Q J Med 53: 511-522, 1984.
- (151).GALLEGO E, LOPEZ GOMEZ JM, JOFRE R, et al:
Evolución de la Insuficiencia Renal Crónica en la
enfermedad poliquística del adulto.
Nefrologia X: 400-404, 1990.
- (152).CALABRESE G, VAGELLI G, CRISTOFANO C, et al:
Behaviour of Aterial Pressaure in Different stages
of polycystic Kidney Disease.
Nephron 32: 207-208, 1982.
- (153).BERGSTROM J, ALVESTRAND A, BUCHT H, et al:
Progression of chronic renal failure in man is
retarded with more frequent clinical follow-ups
and better blood pressure control.
Clin Nephrol 25: 1-6, 1985.
- (154).KAZUMASA, SHIMAMATSU:
Diastolic Blood Pressure and progression of
Chronic renal failure.
Nephron 55: 436, 1990.

- (155).BRAZY PC, STEAD WN, FITZWILLIAM JF:

Progression of renal insufficiency: Role of blood pressure.

Kidney Int 34: 382-388, 1988.

- (156).MILUTINOVIC J, FIALKOW PJ, AGODOA LY, et al:

Fertility and Pregnancy Complications in women with autosomal dominant polycystic Kidney disease.

Obstet Gynecol 61: 566-570, 1983.

- (157).ZEIER M, SCHMID M, ROSMAN JB, et al:

Renal Reserve capacity in Adult dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): In Abstracts XXVith Congress of the European Dialysis and Transplant Association pp 72, 1989.

- (158).WILLIAMS PS, FASS G, BONE JM:

Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild, moderate chronic renal failure.

Q J Med 67: 343-354, 1988.

(159).GABOW PA, JOHNSON AM, KAEHNY WD, et al:

Factors Affecting Renal function in Autosomal dominant Polycystic kidney Disease (APKD): In Workshop on inhererited polycystic Kidney Disease. Paris 1990.